

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Burger

PROBLEME DER FETALEN ERYTHROBLASTOSE
MIT EINEM BEITRAG DER ERYTHROBLASTOSEFÄLLE
DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK WÜRZBURG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard Harl

aus Bad-Reichenhall

Würzburg 1958

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Burger

PROBLEME DER FETALEN ERYTHROBLASTOSE
MIT EINEM BEITRAG DER ERYTHROBLASTOSEFÄLLE
DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK WÜRZBURG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard Harl

aus Bad-Reichenhall

Würzburg 1958

Referat: Prof.Dr. Karl Burger

Tag der Promotion:

18.12.58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Geschichtlicher Überblick	1
B. Pathogenese	6
Die bekanntesten Blutfaktoren, die eine Immunisierung der Mutter bedingen können	7
1. Das Rh-System	7
2. Das ABO-System	8
3. Sonstige Blutgruppensysteme	11
Gefahr einer Immunisierung der Mutter	12
C. Die einzelnen Manifestationen der fetalen Erythroblastose	19
1. Hydrops congenitus universalis	19
2. Icterus gravis familiaris; Kernikterus	21
3. Anaemia neonatorum	28
Die Veränderungen im Blutbild	29
1. Die Anämie	30
2. Die Erythroblastämie	30
3. Die Leukocytenbefunde	31
Die pathologisch-anatomischen Veränderungen	32
1. Die Milz	32
2. Die Leber	33
3. Das Gehirn	33
4. Die Placenta	34
5. Andere Organe	35
D. Die Bestimmung des Antikörper-Titers und dessen Bedeutung	36
Die drei Grundreaktionen zum Nachweis von Rh-Antikörpern	36
1. Nachweis von kompletten Antikörpern durch Agglutination im Kochsalzmilieu	36

	Seite
2. Nachweis von inkompletten Antikörpern durch Agglutination im Albuminmilieu	37
3. Reaktion nach Coombs (direkter und indirekter Coombs-Test zum Nachweis inkompletter Antikörper verschiedener Typen - eventuell auch von Antikörpern 3. Grades oder von Kryptoagglutininen)	37
Die quantitative Antikörperbestimmung	40
E. Prophylaxe	42
Rh-Haptenprophylaxe - Corpus-luteum-Hormon, Vitamin K und Antihistaminica - Vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung - ACTH und Cortison - SH-Radikale	
F. Therapie	49
Die Austauschtransfusion	51
Die Indikationsstellung des Blutaustausches -	
Die Technik des Blutaustausches	
Andere Therapiemöglichkeiten	55
G. Eigene Untersuchungen	57
H. Zusammenfassung	93
I. Literatur	I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Obwohl auf dem Gebiet der fetalen Erythroblastose schon sehr viel erfolgreiche Arbeit geleistet wurde und die Literatur ein beachtliches Ausmaß angenommen hat, steht noch manches Problem offen oder ist zumindest noch umstritten. Die vorliegende Arbeit soll solche Probleme aufzeigen und bestehenden Hypothesen gegenüber Stellung nehmen.

A. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Die heute unter dem Begriff der fetalen Erythroblastose zusammengefaßten verschiedenen Krankheitsfälle waren als solche schon lange Zeit bekannt und erst allmählich fand man ihre symptomatischen und ätiologischen Zusammenhänge. Man unterscheidet im allgemeinen drei Formen der fetalen Erythroblastose

1. den Hydrops congenitus universalis
2. den Icterus gravis familiaris und
3. die Anaemia neonatorum.

Als vierte Form grenzen davon manche Autoren (W.BICKENBACH, 1950; G.MARTIUS, 1956; u.a.) noch die der Leberzirrhose des Neugeborenen und Säuglings beziehungsweise der Hepatosplenomegalia infantum ab.

Von diesen Krankheitsbildern ist der Hydrops congenitus universalis am längsten bekannt. So konnten schon im Jahre 1892 von J.W.BALLANTYNE 60 Fälle von Hydrops congenitus zusammengetragen werden. BALLANTYNE wies dabei auf die Ähnlichkeit mit hydropischen Früchten der connatalen Lues hin und grenzte sie gegen diese ab. Er beobachtete auch, wie schon vor ihm E.COHN

(1888), daß Fälle von Hydrops congenitus in manchen Familien gehäuft vorkommen. 1910 stellte H.SCHRIDDE folgende für die "angeborene allgemeine Wassersucht" typischen Symptome zusammen:

1. Ödem und Schwellung der Placenta und Nabelschnur
2. Ödem des Unterhautzellgewebes, besonders der Extremitäten und des Kopfes
3. vermehrte Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen
4. Vergrößerung von Leber und Milz
5. kleine graurote Herde in den Nieren
6. mäßige Vergrößerung der mesenterialen Lymphknoten
7. Hypertrophie des Herzens
8. Blutbildungsherde in Leber, Milz und Nieren, Hämosiderose in der Leber
9. Überwiegen von Erythro- und Myeloblasten im Blut.

Diese genaue Darstellung der typischen Symptome des Hydrops congenitus trug wesentlich dazu bei, weitere Hydropsfälle zu erfassen und differentialdiagnostisch abzugrenzen. So wurden 1928 von H.HARTMANN 33 solcher in der deutschen Literatur beschriebenen Fälle zusammengestellt, die den von SCHRIDDE beschriebenen Symptomen entsprachen und bei denen nicht etwa andere Befunde wie z.B. Herz- und Nierenmißbildungen als Entstehungsursache angeschuldigt werden konnten.

Der Hydrops congenitus universalis vom "SCHRIDDE-Typ" konnte also schon früh von anderen Hydrops-Formen abgegrenzt werden, obwohl man sich über seine Ätiologie noch im unklaren war.

Vom Icterus gravis glaubte man dagegen annehmen zu können, er stelle nur eine ins Pathologische gesteigerte Form des Icterus neonatorum dar. Erst J.ORTH (1875) beschrieb einen Fall eines vom physiologischen Icterus neonatorum abweichenden Icterus gravis und vermutete eine andere Entstehungsursache als bei der physiologischen Neugeborenenengelbsucht.

Wenn auch über die besondere Genese des Icterus gravis noch nichts bekannt war und höchstens die Möglichkeit einer anderen Entstehungsursache ins Auge gefaßt wurde, fiel neben der schwereren Verlaufsform und schlechteren Prognose bereits das

familiär gehäufte Auftreten des Icterus gravis auf (ASHBY, 1884; J.PFANNENSTIEL, 1908). Als weiteres typisches Merkmal des Icterus gravis fand man noch eine Vergrößerung von Leber und Milz, ausgedehnte extramedulläre Blutbildungsherde und eine hochgradige Anämie.

Bei der Untersuchung von 120 Ikterus-Fällen beobachtete G.SCHMORL (1904), daß 6 von diesen Fällen nicht die diffuse gelbliche Verfärbung der gesamten Hirnsubstanz aufwiesen. Auf Grund der charakteristischen Lokalisation der Gelbfärbung der Hirnsubstanz prägte er für diese Form erstmals den Ausdruck "Kernikterus", der später auch in der anglo-amerikanischen Terminologie Anwendung fand.

Man unterschied also nur die Schwere der verschiedenen Ikterus-Formen voneinander, ohne bereits zu wissen, daß der Icterus gravis genetisch in keinem Zusammenhang mit dem einfachen Icterus neonatorum steht.

Neugeborenenanämien als selbständiges Krankheitsbild konnten erst später beobachtet werden, wie ja auch heute noch diese Form der fetalen Erythroblastose leicht unserer Beobachtung entgehen kann, da sie nicht so augenfällig in Erscheinung tritt wie der Icterus gravis oder gar der Hydrops congenitus.

Einen Zusammenhang zwischen Hydrops congenitus und Icterus gravis vermutete erstmals 1921 E.v.GIERKE. Er beobachtete bei einem Kind mit Kernikterus einen Blutbefund, der den von SCHRIDDE beim Hydrops congenitus beschriebenen Befunden entsprach. Daraufhin fahndete er nach weiteren für die beiden Krankheitsbilder gemeinsamen Zügen und fand sie in den bei beiden anzutreffenden ausgedehnten Blutbildungsherden in Leber, Milz und Nieren und in der Häufung von Früh- und Totgeburten. Einmal auf einen möglichen Zusammenhang von Hydrops congenitus und Icterus gravis aufmerksam gemacht, konnte man später Fälle anführen, die außer einem Icterus gravis auch Zeichen eines Hydrops aufwiesen. Weiter sprach für die Richtigkeit der Vermutung eines Zusammenhanges die Tatsache, daß in einer Familie zugleich hydropische Kinder als auch solche mit einem Icterus

gravis vorkommen können. Bei der relativen Seltenheit beider Krankheitsbilder wären diese kaum einmal zusammen in derselben Familie zu beobachten, wenn ätiologisch kein Zusammenhang, sondern nur ein zufälliges Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger Krankheiten vorläge.

Die Anaemia neonatorum wurde erstmals von Th.ECKLIN 1919 zu den Erythroblastoseerkrankungen gezählt.

Obwohl man also schon lange die 3 verschiedenen Krankheitsbilder der Erythroblastose als solche kannte, fand man doch erst später Zusammenhänge zwischen diesen ursprünglich als selbständige Krankheiten aufgefaßten Erkrankungsformen und vermutete dann, daß sie zusammen einer Krankheit mit noch unbekannter Ätiologie angehören müßten (L.K.DIAMOND, K.D.BLACKFAN und J.M.BATY, 1932).

Über die Ursache der fetalen Erythroblastose war man bis zur Entdeckung der Iso-Immunisation und des Rh-Faktors auf Vermutungen angewiesen. Auf die verschiedenen Hypothesen soll in diesem Rahmen nicht näher eingegangen werden. Es ist jedoch interessant, an welche Möglichkeiten der Entstehungsursachen einer fetalen Erythroblastose man dachte und daß man mit diesen Vermutungen zum Teil der Wirklichkeit doch schon sehr nahe kam.

Einige dieser ätiologischen Erklärungsversuche sollen im folgenden kurz aufgezeigt werden. So stand zur Debatte, ob etwa Mißbildungen, die für Herz- und Kreislaufstörungen verantwortlich gemacht werden könnten, oder auch Organtumoren, die eventuell den Kreislauf behindern würden, als Ursache eines Hydrops congenitus angeschuldigt werden könnten. Auch dachte man an eventuell vorausgegangene Keimschädigungen durch Blei oder Röntgenstrahlen, ferner an dominant oder recessiv erbliche Faktoren, wofür das in bestimmten Familien gehäufte Auftreten zu sprechen schien. Ausgehend von der bekannten Tatsache, daß hydropische Früchte mit einer Lues connata angetroffen werden, dachte man auch beim Hydrops congenitus außer an Lues noch an andere Infektionskrankheiten wie Malaria, Tuberkulose, intra-uterine Infektion bei Grippe oder an Nabelinfektionen als Ent-

stehungsursache. Eine infektiöse Genese erschien ebenso für die Neugeborenenanämie annehmbar, da sog. Infektanämien bei Neugeborenen beobachtet werden konnten. Auch die Möglichkeit einer Intoxikation des Feten durch Stoffwechselprodukte der Mutter, ebenso wie eine Schädigung der Frucht bei den Schwangerschaftstoxikosen wurde in Erwägung gezogen. Außerdem wurden Eigentoxine angeschuldigt, die durch funktionelle Störungen der Leber oder durch eine veränderte Darmflora entstehen sollten. Andere glaubten, die Placenta für die Entstehung einer fetalen Erythroblastose anschuldigen zu müssen, die in ihrer Funktion als Übermittlerin der für die heranwachsende Frucht nötigen Aufbaustoffe und Vitamine gestört sei, wie ja auch von manchen vermutet wurde, eine fehlerhafte einseitige Ernährung der Mutter könne eine Erythroblastose hervorrufen. Als funktionelle Störung der Placenta kam außerdem auch eine fehlerhafte hormonale Steuerung in Frage, und zwar sollten durch eine übermäßige Produktion von Follikelhormon die beobachteten Blutveränderungen und über die Hypophyse die Ödembildung bei der Frucht entstehen. Andere wieder führten die Blutveränderungen, die der Erkrankung den heute allgemein geläufigen Namen der "Erythroblastose" gaben, auf Störungen im haematopoetischen System zurück, die konstitutionell bedingt oder durch Stehenbleiben des Blutbildungssystems auf einer früheren embryonalen Stufe zu erklären sein sollten. H. RAUTMANN, der 1912 den Begriff der "Erythroblastose" erstmals prägte, glaubte an eine "erythroblastotische Wucherung" des haematopoetischen Systems und man war der Ansicht, daß bei der Erythroblastose eine primäre, maligne Wucherung des blutbildenden Gewebes vorliegt.

Den gegebenen Tatsachen am ehesten entsprachen folgende Hypothesen, die aber zunächst keine Anhänger finden konnten. L. HIRSZFELD (1928) hielt einen Zusammenhang der Erythroblastosen mit Blutgruppendifferenzen für möglich. Von ihm und seinem Mitarbeiter H. ZBOROWSKI (1925) stammt auch die Bezeichnung "homo- und heterospezifische Schwangerschaft". G. LENART (1928) war der Ansicht, daß der Icterus gravis als Folge von Isoagglutinationserscheinungen aufzufassen sei. Allerdings glaubte er das auch vom Icterus neonatorum, den er nicht vom Icterus gravis

abgrenzte, sondern ihn als leichtere Erkrankungsform auffaßte. Die von der Mutter auf die heterospezifische Frucht übertretenden Isoagglutinine würden Agglutination und Hämolyse der fetalen Erythrocyten hervorrufen und je nach der Schwere der Hämolyse und damit der Hyperbilirubinämie würde ein Icterus gravis oder ein Icterus neonatorum verursacht werden. Der heute allgemein anerkannten Auffassung der Erythroblastosegenese am nächsten kam R.R.DARROW (1938), die verkündete, daß die Mutter gegen kindliche Erythrocyten oder Erythrocytenbestandteile im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion aktiv immunisiert würde. Die von der Mutter gebildeten Antikörper würden über die Placenta oder nach der Geburt durch die Brustmilch auf das Kind übergehen und dieses schädigen. Das vom Erwachsenen-Hämoglobin sich unterscheidende kindliche Hämoglobin würde dabei als Antigen wirksam sein und die Immunisierung der Mutter und damit eine fetale Erythroblastose verursachen.

B. PATHOGENESE

Voraussetzung für die endgültige Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge war vor allem die Kenntnis über die Möglichkeit der Isoimmunisierung einer Schwangeren gegenüber einer antigen wirksamen Eigenschaft im Blute des Fetus durch die Veröffentlichung von Ph.LEVINE und R.E.STETSON (1939), sowie auch die Entdeckung des Rhesusfaktors durch K.LANDSTEINER und A.S.WIENER (1940).

Nach der heute allgemein anerkannten Theorie von Ph.LEVINE (1941) entsteht eine fetale Erythroblastose auf folgende Weise:

Die Frucht besitzt einen vom Vater ererbten, der Mutter jedoch fremden Blutfaktor, der in den Kreislauf der Mutter gelangt und bei dieser die Bildung von Antikörpern hervorruft. Diese spezifischen Antikörper wiederum treten diaplacentar in den Organismus des Feten über, der durch die nun stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion eine mehr oder weniger starke Schädigung

erfährt. Je nach der Schwere dieser Schädigung tritt eine der verschiedenen Erkrankungsformen der fetalen Erythroblastose auf. In den meisten Fällen handelt es sich bei dem die Mutter sensibilisierenden Antigen um den Rhesusfaktor. Aber auch eine Unverträglichkeit im ABO-System oder die Inkompatibilität durch eine andere der Mutter fehlende Blutkörpercheneigenschaft kann für die Entstehung einer Erythroblastose verantwortlich sein. Eine Sensibilisierung der Mutter kann nicht nur diaplacental durch die Frucht, sondern auch durch Zufuhr eines inkompatiblen Blutfaktors in den mütterlichen Organismus von außen her erfolgen wie durch eine Bluttransfusion, Blutinjektion oder Gewebs transplantation. Eine Sensibilisierung durch Transfusion wird heute mittels vorheriger Untersuchung der Blutgruppen und des Rh-Faktors im allgemeinen vermieden werden können, so daß die Mutter in den meisten Fällen bei einer Schwangerschaft sensibilisiert wird. Sehr häufig kommt es nicht zur Schädigung schon des ersten Kindes, vielmehr beobachtet man eine Erkrankung meist erst vom zweiten Kind ab. Die erste Berührung des mütterlichen Organismus mit dem kindlichen Antigen gibt also erst den Anstoß zur Antikörperbildung, die dann allerdings bei der nächsten Schwangerschaft durch das vom Vater auf das Kind vererbte Antigen meist schneller und in größerem Umfang erfolgen wird.

DIE BEKANNTESTEN BLUTFAKTOREN, DIE EINE IMMUNISIERUNG DER MUTTER BEDINGEN KÖNNEN

1. Das Rh-System

Klinisch am wichtigsten ist der mit D bezeichnete Rh-Untertyp, da er das stärkste Isoimmunisierungsvermögen besitzt. Dieses Rh-Antigen D ist dominant erblich und kennzeichnet die betreffende Person beim Nachweis mit dem Standardserum Anti-D als Rh-positiv (Rh). Blut, dem der Faktor D fehlt, reagiert mit Anti-D-Serum negativ (rh) und enthält somit den Faktor d. Ein homozygoter Ehemann (DD) kann nur Rh-positive Kinder zeugen. Bei Heterozygotie (Dd) kann dagegen auch mit einem Rh-negativen Kind gerechnet werden. Als weitere Rh-Antigene haben noch die

Merkmale C, C^W, E, c und e und die gegen sie gerichteten spezifischen Antikörper klinische Bedeutung. Die stärkste antigene Eigenschaft kommt also dem Faktor D zu, dann folgen der Reihe nach c, E, C^W, C und e (B.BROMAN, 1957). Die Rh-Typen Cde/cde, cdE/cde und Cde/cdE sind an sich Rh-negativ, da sie nicht den Faktor D besitzen. Trotzdem kann also bei entsprechender Rh-Faktoren-Inkompatibilität auch gegen ein anderes Rh-Antigen als den Faktor D eine Isoimmunisierung und Antikörperbildung der Mutter erfolgen.

2. Das ABO-System

Schon bald nach der Entdeckung des Rh-Faktors und seines Zusammenhangs mit der fetalen Erythroblastose fand man, daß eventuell auch durch Inkompatibilität der klassischen Blutgruppen eine Sensibilisierung der Mutter erfolgt und so auch eine im ABO-System bedingte fetale Erythroblastose entstehen kann. Die Rh-Erythroblastosen sind zwar weitaus am häufigsten anzutreffen, doch darf man die Bedeutung der ABO-bedingten Erythroblastosen nicht übersehen. Nach K.HUMMEL und E.O.GROHMANN (1954) hat schätzungsweise jede zehnte Erythroblastose eine ABO-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind als Ursache. Jedoch fanden P.O.HUBINONT und seine Mitarbeiter (1956), daß bei ABO-unverträglichen Schwangerschaften neben klinisch manifesten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen sehr häufig latente Formen des Morbus haemolyticus neonatorum vorkommen. Die Häufigkeit eines latenten Morbus haemolyticus neonatorum mit einer Verminderung des Hb-Gehaltes, einer Vermehrung der Reticulocyten und einer Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum lag nach ihren Angaben bei 6 % aller Neugeborenen. M.ZUELZER (1955) nimmt an, manifeste haemolytische ABO-Erkrankungen seien deshalb so selten, weil die Antikörper vom kindlichen Gewebe adsorbiert würden.

Die durch das ABO-System bedingten Erythroblastosen werden vorwiegend bei Müttern der Blutgruppe O angetroffen. Daraus schließen WIENER u.Mitarb. (1954 und 1955), daß die Agglutinogene A und B einen gemeinsamen Faktor C enthalten, der dementsprechend nur bei der Blutgruppe O fehlt; das O-Serum enthält

außer Anti-A und Anti-B noch ein Anti-C. Demnach hat bei einer ABO-bedingten Erythroblastose ein großer Teil der Isoantikörper, die von einer Mutter der Blutgruppe O auf das Kind übertreten, den Anti-C-Charakter. Die Verfasser vermuten sogar, daß die hämolytische Neugeborenen-erkrankung eher durch eine Anti-C- als durch eine Anti-A- bzw. Anti-B-Sensibilisierung hervorgerufen wird. Läßt man diese Hypothese unberücksichtigt, so gilt als häufigste Ursache einer ABO-bedingten Erythroblastose eine Sensibilisierung und Antikörperbildung gegen die Blutuntergruppe A₁ und in zweiter Linie eine Anti-B-Antikörperbildung der Mutter.

Da die serologischen Untersuchungsergebnisse nicht so eindeutig wie bei einer Rh-Immunisierung ausfallen, ist es oft schwer, die Diagnose einer ABO-Immunisierung zu bestätigen. Es ist auch praktisch unmöglich, durch Blutuntersuchungen während der Schwangerschaft mit annähernder Sicherheit vorauszusagen, ob die betreffende Frucht durch eine ABO-Immunisierung bedroht ist. Auch die Geburten-Anamnese der Mutter erlaubt oft keinen Hinweis auf die zu erwartende Erythroblastose, da es sich häufig um Erstgebärende handelt, die auf Grund der ABO-Unverträglichkeit hämolytisch erkrankte Kinder bekommen, ohne daß die Mütter vorher sensibilisierende Transfusionen erhalten hatten (Ph.LEVINE, 1955; u.a.).

Außerdem wird auch beobachtet, daß im Gegensatz zur Rh-Erythroblastose die folgenden Kinder mit inkompatibler Blutkörpercheneigenschaft im allgemeinen nicht durch Sensibilisierungssteigerung der schon durch eine vorangegangene Schwangerschaft sensibilisierten Mutter noch mehr geschädigt werden als ihre früher geborenen Geschwister. Im Vergleich zu den Rh-Erythroblastosen zeigen die durch eine ABO-Inkompatibilität entstandenen Erythroblastosen meist einen leichteren und prognostisch günstigeren Verlauf. Immerhin kann auch eine ABO-Immunisierung schwere Erythroblastosen mit sogar tödlichem Ausgang hervorrufen. Der meist harmlosere Verlauf der ABO-bedingten Erythroblastosen wurde damit erklärt, daß die im Gewebe und in den Gewebsflüssigkeiten vorhandenen Blutgruppenantigene der Kinder die übergetretenen mütterlichen Antikörper neutralisieren. Weiter-

hin ist noch von Bedeutung, daß die AB-Agglutinogene beim Neugeborenen noch nicht voll ausgebildet sind und so wahrscheinlich einerseits als Antigene nicht in dem Maße wirksam werden können wie etwa bei einer gruppenungleichen Blutübertragung, andererseits finden dadurch sicher auch die mütterlichen α - und β -Antikörper nicht den nötigen Angriffspunkt, um eine schwere Erkrankung des Neugeborenen bewirken zu können. Um dann doch eine ernstliche Schädigung des Kindes hervorrufen zu können, müßte wahrscheinlich die Mutter das Kind schon durch eine besonders starke Antikörperproduktion überschwemmen.

An sich müßte man eigentlich gerade bei den ABO-Erythroblastosen erwarten, daß es weit häufiger zu Erkrankungen kommt. Denn gerade hier ist die Möglichkeit einer Inkompatibilität zwischen dem Blut von Mutter und Frucht viel größer. Zum andern müßte das Anti-A und Anti-B bei entsprechender Unverträglichkeit nicht erst wie bei der Rh-Erythroblastose von der Mutter durch vorangehende Sensibilisierung gebildet werden, sondern diese Antikörper sind schon normalerweise vorhanden. Allein die Tatsache einer bestehenden Inkompatibilität von mütterlichem und kindlichem Blut genügt also nicht, um auch wirklich eine fetale Erythroblastose hervorzurufen. Die auch ohne vorangegangene Sensibilisierung schon normalerweise vorhandenen Antikörper Anti-A und Anti-B können, wie die Praxis zeigt, nicht am Entstehen einer erythroblastotischen Erkrankung schuld sein. Es muß vielmehr angenommen werden, daß bei einer ABO-Unverträglichkeit die schon ohne vorangegangene Sensibilisierung vorhandenen Antikörper - soweit diese die Placentarschranke überhaupt passieren können - nicht ausreichen würden, eine nachweisbare Schädigung der Frucht auszulösen. Nach A.S.WIENER (zit.bei A.W.SCHWENZER) sind die Agglutinogene A oder B, auf der Oberfläche der Erythrocyten verteilt, viel zahlreicher vorhanden als Rh-Haptene. Erythrocyten Rh-positiver Individuen mit der Blutgruppe A oder B können nämlich ein Anti-A- oder Anti-B-Serum weit stärker hemmen als ein Rh-Serum, d.h. die A- und B-Antikörper können durch die unverträglichen Erythrocyten in stärkerem Ausmaße abgefangen werden als Rh-Antikörper. Auch

können univalente α - oder β -Antikörper die Rezeptoren nicht nachweisbar für bivalente α - oder β -Antikörper blockieren, da nach dieser These im Gegensatz zu den Rh-Haptenen eine viel zu große Anzahl spezifischer Rezeptoren besetzt werden müßte. Möglicherweise fällt auch durch die große Anzahl der A- und B-Haptene ein Übertritt fetaler A- und B-Antigene nicht so ins Gewicht, daß eine Sensibilisierung der Mutter angeregt werden könnte. A.S.WIENER (1949) nimmt an, daß wahrscheinlich die natürlichen α - und β -Antikörper die fetalen Erythrocyten auch deshalb nicht zu schädigen vermögen, weil die Placenta wegen der Größe ihrer Molekularkomplexe für diese undurchlässig ist, während die durch Sensibilisierung der Mutter gebildeten α - und β -Antikörper auf die Frucht übertreten könnten und dann für den Ausbruch einer fetalen Erythroblastose anzuschuldigen wären. Nach seiner Ansicht besteht ein Unterschied zwischen den natürlichen Antikörpern und den durch Sensibilisierung entstandenen "Immunantikörpern" insofern, daß die α - und β -Immunantikörper in univalenter Form vorliegen und diese am Zustandekommen einer Erythroblastose verantwortlich gemacht werden können. Die natürlichen Isoantikörper sind schon physiologischerweise aus Agglutininen und Glutininen zusammengesetzt, von denen nur die Glutinine die Placenta zu passieren in der Lage sind. Können also Isoantikörper im fetalen Blut nachgewiesen werden, so handle es sich um solche unvollständigen, univalenten α - oder β -Immunantikörper der Mutter (A.S.WIENER, J.B.WEXLER und J.G.HURST, 1949).

3. Sonstige Blutgruppensysteme

Der Vollständigkeit halber sollen noch kurz die in der Praxis weniger wichtigen Faktoren aufgezählt werden, die ebenfalls - wenn auch nur außerordentlich selten - durch Isoimmunisierung eine Schädigung des Kindes hervorrufen können. Als solche sind in diesem Zusammenhang Faktoren folgender Blutgruppensysteme am bekanntesten: Kell, MNS, Kidd und Duffy. Van der HART, BOSMAN und van LOGHEM (1954) geben eine Zusammenstellung von 13 weiteren Blutgruppenantigenen, deren Antikörper zu einer Neugeborenen-Erythroblastose geführt haben. Auf diese sogenannten "familiären" Antigene und Antikörper soll jedoch wegen ihrer

geringen Bedeutung hier nicht näher eingegangen werden.

GEFAHR EINER IMMUNISIERUNG DER MUTTER

Die Gefahr einer Immunisierung der Mutter ist erfahrungsgemäß erfreulich gering, ohne daß man etwas Sicheres über die Ursache dieser Erscheinung aussagen könnte. Man ist also, wie gesagt, auf Hypothesen angewiesen. Eine Sensibilisierung der Mutter durch eine Bluttransfusion gegen einen unverträglichen Rh-Faktor sollte heute nur noch selten vorkommen, da die Gefahren einer fehlerhaften Bluttransfusion allgemein bekannt sind. Nach E.A.BANNER, L.E.HARRIS und DON R.MATHIESON (1956) führt eine Rh-unverträgliche Bluttransfusion bei 50 % der Fälle zur Antikörperbildung vonseiten der Mutter, wobei bereits das erste Kind eine schwere Form der Erkrankung davonträgt. Auch sind dann die Aussichten für die nachfolgenden Kinder in solchen Fällen besonders schlecht zu beurteilen und ein gesundes Kind eigentlich nur bei Rh-heterozygotem Ehemann zu erwarten. Als weitere Möglichkeit einer Sensibilisierung der Mutter bleibt dann immer noch der Übertritt kindlicher Antigene während der Schwangerschaft und Geburt. Man rechnet bei der deutschen Bevölkerung mit einem Prozentsatz von etwa 15 Rh-negativen Menschen gegenüber 85 % Rh-positiven. Daraus ergibt sich, daß bei etwa 13 % aller Ehen eine für das Erythroblastosegeschehen typische Rh-Konstellation der Eltern vorliegt. Berücksichtigt man noch, daß von den Rh-positiven Männern dieser Ehen ein großer Teil heterozygot Rh-positiv ist, so errechnet man, daß in knapp 10 % aller Schwangerschaften eine Rh-negative Mutter ein Rh-positives Kind trägt (A.W.SCHWENZER, 1954). Jedoch erkranken nur 0,4 % aller Neugeborenen an einer Rh-bedingten Erythroblastose (A.BRICOULT und P.O.HUBINONT, 1956). Es bestehen zwar verschiedene Hypothesen darüber, weshalb es nicht häufiger bei bestehender ABO- oder Rh-Inkompatibilität zu einer Schädigung der Frucht kommt. Bei der Rh-Erythroblastose wird man aber, zumal bei schon bestehender Immunisierung, nicht auf eine der Hypothesen über irgendwelche Schutzmechanismen bauen können. Denn läßt sich während der Schwangerschaft im mütterlichen Serum ein Rh-Antikörper nachweisen, so ist auch im allgemeinen mit einer Schädigung der

Frucht zu rechnen, besonders wenn der Antikörper-Titer während der Schwangerschaft noch ansteigt. Andererseits darf man einer schwangeren Frau bei bestehendem Verdacht auf Erythroblastose nicht die Hoffnung auf ein gesundes Kind nehmen, da der während der Schwangerschaft gefundene Antikörper von einer Sensibilisierung durch eine vorangegangene Bluttransfusion oder Schwangerschaft herrühren kann und das nun heranreifende Kind eventuell das betreffende Antigen gar nicht geerbt hat. Es kann trotzdem während der Schwangerschaft durch einen unspezifischen Reiz auf das RES zu einem Ansteigen des Titers kommen. Und selbst wenn dieses Kind das Antigen besitzt, ist der Antikörper-Titer für die Beurteilung der zu erwartenden Schwere der Erkrankung nicht absolut zuverlässig.

Für gewöhnlich tritt die Rh-Erythroblastose nicht schon bei der ersten Schwangerschaft auf, sondern erst beim 2. oder 3. Kind. Bei einmal erfolgter Sensibilisierung der Mutter nimmt der Grad der erythroblastotischen Schädigung bei nachfolgenden Kindern im allgemeinen noch zu. Daß bei der ABO-Erythroblastose nicht wie bei der Rh-bedingten Erkrankung mit einem Zunehmen des Schweregrades mit jedem nachfolgenden Kind zu rechnen ist, wurde bereits erwähnt. Jedoch auch bei der Rh-bedingten Erythroblastose findet man gar nicht so selten, daß nachfolgende Kinder weniger schwer erkranken. So berichtet H.LUTEN TEATE jr. 1955 über 92 Fälle, deren Anamnese bereits erythroblastotische Kinder aufwies. Von diesen 92 waren bei 45 Fällen die nachfolgenden Erkrankungen von leichterem Ausmaße. Er weist jedoch darauf hin, daß, wenn es auch oft schwierig ist, den Schweregrad der Schädigung des Kindes vorauszusehen, trotzdem der Antikörper-Titer gewisse prognostische Schlüsse zuläßt. Nach H.W.KAYSER (1953) ist bei nachweisbaren Rh-Antikörpern in ca. 70 % der Fälle mit einer Erkrankung der Kinder zu rechnen, wenn man von den seltenen Fällen absieht, bei denen das Kind Rh-negativ ist und die Mutter eine unspezifische Rh-Antikörpervermehrung zeigt. Sicher spielt für das Ausmaß der Immunisierung einer Rh-negativen Mutter einmal die Menge des betreffenden Antigens eine Rolle und andererseits, ob es sich um ein schwaches oder starkes Antigen handelt. Wesentlich dürfte außerdem für den Grad der Immunisierung sein,.

ob diese Antigene auf einen längeren Zeitabschnitt verteilt auf den mütterlichen Organismus einwirken oder ob sie in einer größeren Menge auf einen Schub in den Blutkreislauf der Mutter gelangen. Sicher ist deshalb auch die Gefahr der Sensibilisierung und Immunisierung einer Rh-negativen Mutter durch eine Rh-unverträgliche Bluttransfusion weit größer als die bei einer heterospezifischen Schwangerschaft. Für das RES bedeutet eine Bluttransfusion an und für sich schon einen beachtlichen Reiz, der bei einer Inkompatibilität von Spender- und Empfängerblut umso größer ist. Dagegen treten kindliche Antigene während einer heterospezifischen Schwangerschaft nur in geringem Ausmaß und auf längere Zeit verteilt in den mütterlichen Kreislauf über. Man nimmt an, daß weniger während der Schwangerschaft als vielmehr bei der Geburt - insbesondere wenn es sich um schwere langdauernde Geburten, eventuell verbunden mit operativen Eingriffen handelt - ein Übertritt kindlicher Antigene in den mütterlichen Kreislauf erfolgt. Ist allerdings einmal eine Immunisierung der Mutter in Gang gekommen, so kann schon eine geringe Menge übertretender Antigene einen deutlichen Titer-Anstieg bewirken, ja sogar ein unspezifischer Reiz auf das RES kann eventuell schon eine vermehrte Antikörperproduktion auslösen. So ist es schwer zu sagen, ob der nach einer Geburt einer immunisierten Mutter oft zu beobachtende Titer-Anstieg durch während der Geburt vermehrt übergetretene kindliche Antigene oder als unspezifische anamnestiche Reaktion aufgetreten ist.

Weshalb im einen Fall, wenn nicht schon das erste, so doch das zweite und alle nachfolgenden Kinder an einer Form der Erythroblastose erkranken und im andern Fall trotz bestehender typischer Rh-Konstellation oder sogar trotz vorausgegangener unverträglicher Blutübertragung keine Erkrankung der Kinder erfolgt, scheint noch einen weiteren sehr wesentlichen Grund zu haben, nämlich ob die Mutter auf den Antigenreiz überhaupt mit einer Antikörperbildung reagiert bzw. in welchem Ausmaße und mit welcher Art von Antikörpern.

Man unterscheidet bekanntlich folgende qualitativ verschiedene Antikörper je nach der Art ihrer Rezeptoren:

Antitoxine (Rezeptoren 1.Ordnung), Präzipitine und Agglutinine (Rezeptoren 2.Ordnung), sowie Lysine und Opsonine (Rezeptoren 3.Ordnung).

Ferner unterteilt man die Antikörper in komplette und inkomplette Antikörper. Die inkompletten oder unvollständigen Antikörper wurden durch die Untersuchungen von A.S.WIENER (1944) und R.R.RACE (1944) nachgewiesen. Diese Antikörper besitzen keine Präzipitationsfähigkeit, was M.HEIDELBERGER (1940) darauf zurückführt, daß ihre Moleküle nur eine einzige immunologisch wirksame Gruppe besitzen im Gegensatz zur Bi- bzw. Polyvalenz präzipitierender bzw. vollständig agglutinierender Antikörper. Die inkompletten Antikörper werden deshalb auch als monovalente Antikörper bezeichnet. Entfernt man aus einem Immuserum die präzipitierenden kompletten Antikörper, so sind die inkompletten Antikörper noch im verbleibenden Serum nachzuweisen. Außer den agglutinierenden kompletten Antikörpern soll man von den inkompletten noch mindestens vier verschiedene Arten unterscheiden können (V.I.KRIEGER u. E.J.WILLIAMS 1955): Die agglutininblockierenden Antikörper (Typ 1), Antikörper ohne blockierende Eigenschaften (Typ 2), eine dritte Antikörperart (Typ 3), welche die Antikörper vom Typ 2 zu hemmen vermag und die vierte Antikörperart, die mit keiner der Albuminmethoden, sondern ausschließlich mit dem Coombs-Test nachweisbar ist. Die Antikörper stellen modifizierte Normalglobuline dar, und zwar handelt es sich offenbar um α -Globuline. Heute gilt im allgemeinen über die Bildung von Immunkörpern die Anschauung, daß Makrophagen des RES und Lymphocyten eine Degradation und Speicherung des zugeführten Antigens zustande bringen. Für die Induktion einer Antikörperbildung stellen die Lymphocyten einen Co-Faktor dar, der dann zusammen mit dem niedermolekularen Antigen je nach Bedarf eine Neubildung von Übergangs- und wahrscheinlich spezifischen unreifen Plasmazellen aus undifferenzierten Mesenchymzellen bewirkt. Im wesentlichen schreibt man diesen unreifen Plasmazellen die eigentliche Produktion von Antikörpern zu und nimmt im übrigen an, daß retikuläre Zellelemente der verschiedensten Organe unter direktem oder indirektem Einfluß eines Antigens Antikörper produzieren können. Man unterscheidet zwei Phasen der Antikörper-

produktion, eine cortisonempfindliche Adaptationsphase und eine cortisonresistente Produktionsphase (W.FRENGER, 1956). Die Antikörperbildung setzt also eine zelluläre Aktivität voraus und steht wahrscheinlich unter dem Einfluß nervös-hormonaler Steuerung. Einerseits können schon Spuren von kindlichen Antigenen bei Müttern eine Sensibilisierung und Antikörperbildung auslösen, andererseits scheint doch eine individuell sehr verschiedene Bereitschaft der Mutter zu einer Sensibilisierung für das Zustandekommen einer Erythroblastose wesentlich zu sein. Denn nach Untersuchungen von W.P.CREGER und M.T.STEELE (1957), sowie von Y.M.BROMBERG u.Mitarb. (1956) scheinen fetale Erythrocyten auch bei normalen Schwangerschaften ins mütterliche Blut übertreten zu können, also nicht nur in Fällen, bei denen es zu einer Erythroblastose kommt. Mit anderen Worten kommen mit einem inkompatiblen Antigen sicher weit mehr Mütter in Berührung, als von diesen darauf auch tatsächlich mit einer spezifischen Antikörperbildung zu reagieren vermögen.

Zur Beantwortung der Frage, auf welche Weise das Rh-Antigen durch die Placenta auf die Mutter übergeht, bedarf es zuerst einer Klarstellung, wo die Rh-Substanz im menschlichen Organismus überall vorkommt. So haben im Hinblick auf die Genese der fetalen Erythroblastose die Untersuchungen von G.MARTIUS (1956) besondere Bedeutung. Nachdem bereits vor ihm K.J.v.OETTINGEN und E.WITEBSKY (1928) gefunden hatten, daß das Placentargewebe in Bezug auf die ABO-Gruppen eine gruppenneutrale Zone zwischen Mutter und Frucht darstellt, knüpfte er an die Untersuchungsergebnisse von W.BICKENBACH und F.KIVEL (1950), wonach die histologischen Befunde bei Erythroblastose-Placenten dafür zu sprechen schienen, daß lediglich die Erythrocyten das Rh-Antigen tragen und die Sensibilisierung bewirken. MARTIUS fand, daß die Placenta auch in Bezug auf die Rh-Substanz ein neutrales Gewebe darstellt. Er konnte weder im Placentargewebe, noch im Speichel, noch im Nabelschnurgewebe, noch im Serum von Rh-positiven Individuen Rh-Substanz nachweisen. MARTIUS führte die entgegengesetzten Ergebnisse anderer Autoren darauf zurück, daß diese mit agglutinierenden Anti-Rh-Seren gearbeitet haben und so durch unspezifische Wirkungen von Gewebsphosphatiden, wie Lecithin

und Cholesterin zu falschen Resultaten gekommen seien.

Die an die Erythrocyten gebundenen Rh-Substanzen gelangen also per rhexin unter der Geburt, besonders in der Nachgeburtsperiode, oder per diapodesin während der Schwangerschaft vom Kind über die Placenta in den Blutkreislauf der Rh-negativen Mutter. Die Wahrscheinlichkeit, ob diese Mutter dann tatsächlich mit einer entsprechenden Antikörperproduktion antwortet, die eine mehr oder weniger starke erythroblastotische Schädigung ihres Kindes erwarten läßt, ist in erster Linie von dem Grad der Sensibilisierungsbereitschaft der Mutter abhängig. Wahrscheinlich ist außerdem die Stärke der antigenen Eigenschaft des inkompatiblen Blutfaktors von Bedeutung und ob dieser in relativ kurzer Zeit und größeren Mengen oder nur in Spuren über eine längere Zeit verteilt auf das RES der Mutter einwirkt. Eine individuell sehr verschiedene Fähigkeit des mütterlichen RES spielt dabei sicher eine große Rolle. Daneben kommt es auf die Reaktionsbereitschaft der Frau überhaupt, wie auch auf verschiedene Antikörpervarianten an, mit denen eine Frau eventuell dem Antigen entgegen kann. Nach F.BUFFA, Ph.FRANCOIS und I.DAVIDSOHN (1956) soll es für jede Frau je nach ihrer Reaktionsbereitschaft eine persönliche Titerhöhe geben, die unabhängig von nachfolgenden Graviditäten gehalten wird. Dies entspricht zwar nicht ganz den Tatsachen, da häufig Titer-schwankungen bei der einzelnen Frau - wie etwa das Ansteigen des Titers auf vermehrte oder erneute Zufuhr des spezifischen Antigens oder auch auf einen unspezifischen Reiz hin - festgestellt werden. Doch dürfte feststehen, daß außer gewissen Schwankungen der Sensibilisierungsbereitschaft und der Antikörperproduktion bei der einzelnen Frau auch ein bedeutender individueller Unterschied besteht, ob eine Frau überhaupt im Sinne einer Antikörperbildung auf den antigenen Reiz antworten kann. Weiterhin dürfte die Menge und die Art der gebildeten Antikörper von Bedeutung sein. Eine intakte Placenta kann nach A.S.WIENER (zit. bei A.W.SCHWENZER) die Agglutinine wie durch eine semipermeable Membran abhalten, während die Glutinine auch ohne Defekt der Placenta ohne weiteres in den kindlichen Kreislauf übertreten können. Es scheinen also vor allem die nicht

agglutinierenden Antikörper das Kind zu schädigen. Weshalb nun im einen Fall ein Hydrops congenitus, im andern Fall ein Icterus gravis oder nur eine Anaemia neonatorum zustande kommt, ist offenbar noch nicht eindeutig geklärt. Fest steht nur, daß in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft die Aktivierungsfähigkeit des fetalen Serums durch die Entwicklung seiner Konglutininwirksamkeit zunimmt, die Kinder also einerseits einer stärkeren Antikörperzufuhr ausgeliefert sind und andererseits auch durch den in Gang kommenden Reifungsprozeß ihres Serums von den mütterlichen Antikörpern stärker geschädigt werden können. Welche Form der Erythroblastose beim Kind dann auftritt, kann erfahrungsgemäß weder aus dem während der Schwangerschaft festgestellten Antikörper-Titer, noch aus der Geburtenanamnese mit Sicherheit vorausgesagt werden. Selbst wenn eine Mutter schon schwer erythroblastotisch geschädigte Kinder zur Welt gebracht hat, können doch Rh-positive Kinder nachfolgen, die gesund sind oder eine mildere Erkrankungsform zeigen als die vor ihnen geborenen Geschwister. Man kann also nicht gerade aus der klinischen Erfahrung heraus sicher behaupten, die einzelnen Manifestationen der Erythroblastose stellten nur graduelle Steigerungen dar. Man muß vielmehr annehmen, daß es sich um verschiedene Varianten der Erkrankung handelt (W.BICKENBACH, 1950). Dabei würde dann wahrscheinlich nicht nur die Menge der einwirkender Antikörper eine Rolle spielen, sondern auch welche Antikörperform überwiegend den Feten schädigt oder auch in welchem Maße der kindliche Organismus die Fähigkeit der Entgiftung und des Abtransportes der Blutzerfallsprodukte über seine Placenta auf die Mutter besitzt oder ob mehr das Problem der Blutneubildung im Vordergrund steht. Es ist jedoch auch hierüber noch nichts Genaues bekannt, so daß man lediglich auf Vermutungen angewiesen ist.

C. DIE EINZELNEN MANIFESTATIONEN DER FETALEN ERYTHROBLASTOSE

Es soll nun im einzelnen auf die drei klassischen Krankheitsbilder der fetalen Erythroblastose, den Hydrops congenitus, den Icterus gravis und die Anaemia neonatorum eingegangen werden. Dabei ist noch besonders darauf hinzuweisen, daß diese drei Erkrankungsformen nicht immer streng voneinander abzugrenzen sind, sondern daß es dazwischen Übergangsformen gibt, so besonders vom Icterus gravis zur Neugeborenenanämie.

1. Hydrops congenitus universalis

Die hydropischen Früchte kommen meist tot zur Welt oder sterben kurz nach der Geburt, was auch sofort eingeleitete therapeutische Maßnahmen nur selten verhindern können. Immerhin ist in leichteren Fällen ein Übergang hydropischer Formen zum Icterus gravis möglich, der prognostisch doch etwas besser zu beurteilen ist. Beim typisch ausgeprägten Krankheitsbild des Hydrops congenitus ergeben sich eventuell schon röntgenologisch gewisse diagnostische Anhaltspunkte, nämlich die als "Buddha-Stellung" bezeichnete Streckhaltung der Brust- und Lendenwirbelsäule, wobei die Arme seitlich liegen und die Knie gebeugt sind. Der Hydrops zeigt sich meist schon äußerlich. Die Extremitäten sind durch die generalisierte Wasseransammlung im Unterhautzellgewebe oftmals derart aufgetrieben, daß sie nicht gebeugt werden können und vom Rumpf abstehen. Auch der Kopf und der Hals sind in solch ausgeprägten Fällen deutlich aufgequollen. Meist ist die Milz und im allgemeinen auch die Leber stark vergrößert. Ferner findet sich ein Hydrops der Brust- und Bauchhöhle. Auch die Placenta und die Nabelschnur sind in den meisten Fällen ödematös aufgetrieben. Durch den Hydrops der Placenta ist diese auch entsprechend schwerer (eine Placenta von mehr als 600 g spricht mit für die Diagnose der hydropischen Form einer Erythroblastose), die Kotyledonen springen deutlich hervor und die Ober-

fläche hat ein speckiges Aussehen. Nicht selten besteht auch ein Hydramnion. Wahrscheinlich wegen der ödematösen Vergrößerung von Frucht und Placenta erfolgt die Geburt oft vorzeitig bzw. kommt es auch öfter zu einer Spätgestose. Das Auftreten einer Spätgestose bei Hydrops fetus et placentae wird erklärt durch die erhöhte Uteruswandspannung, eine durch die besondere Größe der Placenta bedingte abnorme Hormonproduktion und toxische Produkte, die bei der Antigen-Antikörper-Reaktion im kindlichen Körper anfallen, in den Organismus der Mutter übergehen und bei ihr ein Crush-Syndrom auslösen können (H.J.WESPI und R.JANN, 1953; R.JANN, 1954; K.ZACHARIAS, 1955).

Sehr häufig tritt auch der Tod des Feten schon während der Schwangerschaft, etwa um die 34.-36.Woche ein. Wird die Schwangerschaft trotzdem ausgetragen, so kommen schließlich Totgeburten zur Welt, die die Zeichen der intrauterin durchgemachten allgemeinen postmortalen Veränderungen aufweisen und oftmals nicht als hydropische erythroblastotische Kinder zu erkennen sind. Deshalb werden auch vielfach diese nicht hydropischen Totgeburten als besondere Gruppe vom eigentlichen Hydrops congenitus abgetrennt. Solche Totgeburten mit allgemeinen postmortalen Veränderungen weisen gegenüber anderen intrauterin abgestorbenen Früchten oftmals nichts Spezifisches mehr für eine fetale Erythroblastose auf. In solchen Fällen muß wegen der fortgeschrittenen postmortalen Veränderungen auch der Pathologe oft auf eine exakt gesicherte Diagnose des Grundleidens verzichten. In manchen Fällen ist neben der Mazeration beim Feten noch eine Leberzirrhose vorzufinden. Immer ist bei hydropischen Früchten aber zu bedenken, daß die connatale Lues differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden muß, auch wenn diese in den letzten Jahren sehr selten geworden ist. Neben den von SCHRIDDE umrissenen typischen Symptomen des Hydrops congenitus können hierbei die Erhebung der Anamnese, wiederholt vorgenommene Lues-Reaktionen und Fahndung nach Antikörpern bei Blutgruppen- bzw. Blutfaktoreninkompatibilität zwischen Mutter und Kind große Hilfe leisten. Um die Möglichkeit einer Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind vorher als gegeben feststellen bzw. ablehnen zu können, ist die Bestimmung der genauen Blutformel der

Eltern vorzunehmen. Wie noch gezeigt werden soll, können aus der Blutformel der Eltern eventuell auch Schlüsse prognostischer und therapeutischer Art gezogen werden. Während hydropische Früchte differential-diagnostisch im allgemeinen von der Lues connata abgegrenzt werden können und andere differential-diagnostische Möglichkeiten - außer inneren Mißbildungen, wie vor allem des Herzens oder der großen Gefäße - nicht in Frage kommen, muß man mit der Diagnose einer fetalen Erythroblastose bei den nicht hydropischen Totgeburten doch vorsichtiger sein und darf sich nicht auf ein Symptom allein stützen. Bei unklaren Totgeburten und Todesfällen muß auch an die connatale Form der Toxoplasmose gedacht werden, die durch den Erregernachweis, durch den Tierversuch, den Sabin-Feldmann-Test und den pathologisch-anatomischen Befund (Hydrocephalus, Chorioretinitis, Verkalkungsherde im Gehirn oder sonstigen Erscheinungen des ZNS) differential-diagnostisch auszuschließen ist. Bei einer mazerierten Frucht ist deshalb die Todesursache oft nur dann auf eine Erythroblastose zurückzuführen, wenn im Serum der Mutter Immunantikörper gegen eines der in den kindlichen oder väterlichen Blutkörperchen vorkommenden Antigene nachgewiesen werden. Ferner muß der Tod der Frucht nach den ersten fünf Schwangerschaftsmonaten eingetreten sein. Auch dürfen andere Todesursachen als eine Isoimmunisierung nicht nachweisbar sein.

2. Icterus gravis familiaris

Der Icterus gravis ist ebenfalls eine sehr ernst zu nehmende Manifestation der Erythroblastose. Die Prognose ist zwar nicht so schlecht wie beim Hydrops congenitus, wenn das Kind rechtzeitig der entsprechenden Behandlung zugeleitet wird. Sie ist allerdings getrübt durch die Gefahr cerebraler Schädigung in Form des Kernikterus. Da es gerade beim Icterus gravis auf rechtzeitige sachgemäße Behandlung ankommt, will man mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln einen spürbaren Erfolg in der Behandlung der Erythroblastose buchen, so soll gerade auch in diesem Zusammenhang auf die Wichtigkeit der frühzeitigen Erfassung der erythroblastosegefährdeten Kinder hingewiesen werden. Lassen die Geburtenanamnese der Mutter, eine vorangegangene unverträg-

liche Bluttransfusion, Inkompatibilität besonders im Rh-Bereich (Mutter rh, Vater Rh) und nicht zuletzt auch im Serum der Mutter nachgewiesene Antikörper eine erythroblastotische Schädigung des Feten vermuten, so muß die Frau schon während der Schwangerschaft der Klinikbehandlung zugewiesen werden. Sind auch leider bisher noch keine befriedigenden prophylaktischen Maßnahmen für die Behandlung schon während der Schwangerschaft bekannt, so ist doch die Überwachung der Mutter in der Schwangerenberatung einer Frauenklinik dringend ratsam. Dort kann der Antikörper-Titer kontrolliert und die Entscheidung getroffen werden, ob der Geburtstermin durch medikamentöse Einleitung oder in bestimmten Fällen etwa durch eine Schnittentbindung zweckmäßigerweise etwa um 14 Tage vorverlegt werden soll. Und vor allem kann man rechtzeitig die organisatorischen Vorbereitungen zur Behandlung des Kindes, die sofort nach der Geburt erfolgen muß, treffen. Oft wird man aber nicht mit einem Erythroblastose-Kind gerechnet haben. Da ist es dann ebenso wichtig, den Icterus gravis oder die Anæmia neonatorum des eventuell außerhalb einer Klinik geborenen Kindes möglichst bald zu erkennen und die sofortige Klinikbehandlung in die Wege zu leiten. Nur in seltenen Fällen kommen die Kinder schon ikterisch zur Welt. In den meisten Fällen entwickelt sich der Icterus gravis erst nach der Geburt innerhalb der ersten zwei Tage, manchmal schon einige Stunden nach der Geburt. Je früher und je intensiver der Ikterus auftritt, desto ungünstiger ist die Prognose. Die Kinder sind also unmittelbar nach der Geburt meist unauffällig und auch in ihrem Allgemeinbefinden kaum gestört. Allmählich bildet sich dann aber eine deutliche Gelbfärbung der Haut, Skleren und sichtbaren Schleimhäute aus. Nun verschlechtert sich gleichzeitig auch der Allgemeinzustand des Kindes, es trinkt schlecht, erbricht, ist unruhig und macht einen schwerkranken Eindruck. Im allgemeinen kann man bald auch eine Vergrößerung von Leber und Milz tasten. Die Bilirubinwerte, die beim gesunden Neugeborenen etwa 1,68 - 2,5 mg% betragen, steigen hier auf 15-20 mg% und mehr an. Der Urin ist bierbraun und enthält reichlich Bilirubin. In schweren Fällen können auch hämorrhagische Erscheinungen auftreten, die auf eine Erniedrigung

des Prothrombinspiegels oder oft auch auf eine Verminderung der Thrombocytenzahl zurückgeführt werden kann. H.PATZER (1953, 1954 u. 1955) ist der Auffassung, daß beim Rh-bedingten Icterus gravis die Antigen-Antikörper-Reaktion und die Hämolyse zu einer allgemeinen schweren Capillarwandschädigung führe. Im Mittelpunkt stehe die Antigen-Antikörper-Reaktion, die eine Capillarpermeabilitätsstörung auslöse und die Erythrocyten durch Agglutination und Hämolyse schädige. Der Neugeborenen-organismus neige umso mehr zur Capillarpermeabilitätsstörung, je weniger ausgereift er wäre. PATZER nimmt sogar an, daß diese Capillarpermeabilitätsstörung in allen Fällen von Icterus gravis neonatorum das pathogenetische Grundprinzip darstelle.

Auf mögliche Übergangsformen - Icterus gravis mit hydropischen Zeichen oder auch mit zunehmender Anämie - wurde bereits hingewiesen. Ein Icterus gravis ist prognostisch umso schlechter zu beurteilen, je ausgesprochener hydropische Zeichen zu finden sind. Die Blutveränderungen, die ebenfalls von großer Bedeutung sind, sollen noch gesondert besprochen werden.

Differential-diagnostische Schwierigkeiten kann eventuell der physiologische Icterus neonatorum bereiten, der jedoch im allgemeinen später und weniger intensiv auftritt. Außerdem werden die hämatologischen und serologischen Untersuchungsergebnisse, die Anamnese, die nur indirekt positive Diazo-Reaktion, das Fehlen der Milz- und Lebervergrößerung diese Schwierigkeiten beseitigen können. Weiterhin kann differential-diagnostisch ein Icterus in Betracht kommen bei einem Kinde mit intrakranieller Blutung, bei Unreifgeburten oder Asphyxie und schnell nach der Geburt auftretendem Ikterus ohne klinische Symptome, ferner bei congenitaler Lues, Sepsis, Virushepatitis, bei mechanischem Ikterus durch Gallengangsatresie oder -aplasie u.a. (J.REEPMAKER und J.H.van BOLHUIS, 1954). Ist die Diagnose des Icterus gravis als Manifestation einer fetalen Erythroblastose richtig gestellt worden, so ist doch die Prognose auch bei dieser Krankheitsform selbst dann noch vorsichtig zu beurteilen, wenn die Austauschtransfusion, die bei rechtzeitiger Anwendung immer noch als die erfolgversprechendste Therapie anerkannt ist,

innerhalb der ersten 8-10 Stunden vorgenommen worden ist. Denn das Schicksal der Kinder hängt von der Schädigung des ZNS und von den Stoffwechselstörungen vor allem in der Leber ab. Es kann nämlich immer noch der Spättod durch eine Leberzirrhose oder durch die Folgen eines Kernikterus eintreten. Jenseits des 3. Lebensstages käme eine Austauschtransfusion beim Icterus gravis in jedem Fall zu spät, da man dann höchstens ein Kind retten würde, das eine bleibende Schädigung des ZNS aufzuweisen hätte.

KERNIKTERUS

Die ersten Anzeichen eines Kernikterus bei einem erythroblastotischen Kind stellen sich eventuell schon während des 2. oder 3. Lebensstages ein, nachdem es meist im Laufe des ersten Lebensstages zunehmend ikterisch geworden ist. Das Kind ist dann somnolent, trinkt schlecht und erbricht. Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich und das Kind macht einen schwerkranken Eindruck. Es ist lethargisch, hat ein ausdrucksloses Gesicht, verdreht die Augen und der Muskeltonus ist herabgemindert. Dazwischen treten jedoch in manchen Fällen krampfartige Zuckungen auf oder es entwickelt sich eine gewisse spastische Rigidität der Extremitäten mit Opisthotonus. Weitere Symptome einer cerebralen Schädigung können Fieber oder auch Untertemperatur, Schweißausbrüche und oft auch Atemstörungen sein. Stellt sich dann noch eine Lungenhämorrhagie ein, so wird das Bild noch weiter verschlechtert. Haben sich bei Kindern mit Icterus gravis innerhalb der ersten Lebenswoche keine Anzeichen irgendeiner Schädigung des ZNS eingestellt, so kann man wohl damit rechnen, daß solche auch in der Folgezeit nicht auftreten werden und der Ikterus und auch eine sich eventuell einstellende Anämie erfolgreich bekämpft werden können. Hat sich aber ein Kernikterus bei einem Kind eingestellt, so sind die Lebensaussichten sehr schlecht. Die meisten Kinder mit Kernikterus sterben schon vor Beendigung der ersten Lebenswoche. Kinder, die innerhalb der ersten 36 Stunden post partum sterben, haben jedoch nach V.C.VAUGHAN, F.H.ALLEN jr. und L.K.DIAMOND (1950) niemals einen Kernikterus, was im Einklang mit der Beobachtung

steht, daß die Bilirubinämie bei den Neugeborenen niemals schon am ersten Lebenstage Maximalwerte erreicht (B.BROMAN, 1957). Die Kinder, die den akuten Krankheitszustand überleben, zeigen häufig neurologische Störungen wie z.B. Opisthotonus, Augenrollen, Taubheit oder Störungen des Muskeltonus oder bleiben in ihrer geistigen Entwicklung zurück.

Der Allgemeinzustand des Kindes nach der Geburt und die Laboratoriumsbefunde lassen keinen sicheren Schluß zu, ob ein Kernikterus im weiteren Verlauf auftreten wird oder nicht. Außerdem muß ein einmal festgestellter Kernikterus nicht unbedingt durch eine Erythroblastose bedingt sein. Für die Entstehung eines Kernikterus scheinen nämlich die für das Erythroblastogesehen spezifischen Ursachen nicht schuld zu sein. So werden auch bei unreifen Frühgeborenen ohne hämolytisches Syndrom Fälle von Kernikterus beobachtet. Meist handelt es sich um Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1800 g (M.LELONG, 1956). Die hirnanatomische Läsion ist bei beiden Gelbsuchtformen identisch und auch der klinische Verlauf ist ganz ähnlich. Nur tritt der Ikterus der Frühgeborenen, der dann zum Kernikterus führt, langsamer und später auf als der Ikterus bei der fetalen Erythroblastose. Die Gelbsucht der unreifen Frühgeborenen mit nachfolgendem Kernikterus beginnt etwa am 2.-3.Tag nach der Geburt und verstärkt sich plötzlich am 6.Tag (R.SACREZ u.Mitarb., 1956), zugleich verschlechtert sich der Allgemeinzustand und die klinischen Zeichen des Kernikterus machen sich bemerkbar. Innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der Störungen tritt in den meisten Fällen der Tod ein. Nach V.M.CROSSE, T.C.MEYER und J.W.GERRARD, (1955) tritt der Ikterus zwischen dem 4.-8.Lebenstag, im allgemeinen aber umso früher auf, je geringer das Geburtsgewicht war. Die Mortalität der Frühgeborenen mit Kernikterus beträgt nach ihren Berechnungen etwa 73 %. J.P.BOUND und T.P.TELFER (1956) berichten, daß Neugeborene, die post partum insgesamt 30 mg Synka-Vit erhielten, einen wesentlich höheren Bilirubinspiegel zeigten, als Kinder, die eine einzelne Injektion von 1 mg erhalten hatten. Bei niedrigerer Dosierung von Vitamin-K-Präparaten könne die Häufigkeit des Kernikterus vermindert werden. Bei der

Differentialdiagnose sind neben der Geburtenanamnese, dem Fehlen sensibilisierender Bluttransfusionen bzw. einer entsprechenden Blutgruppen- oder Blutfaktoreninkompatibilität mit Nachweis irregulärer Antikörper und neben einem dementsprechend auch negativen Coombs-Test noch zu berücksichtigen, daß die Kinder etwas später und langsamer ikterisch werden, Leber und Milz nicht vergrößert sind und die Kinder außerdem auch nicht anämisch sind. In gleicher Weise läßt sich noch ein Kernikterus vom Erythroblastosegeschehen differentialdiagnostisch abgrenzen, der von WONG HOCK BONN (1957) bei Kindern beobachtet wurde, obwohl kein Anhalt für eine Sensibilisierung gegeben war und obwohl es sich um reife Kinder handelte. Da die Mütter dieser Kinder alle aus schlechten sozialen Verhältnissen stammten, nahm er als Entstehungsursache eines Kernikterus in diesen Fällen eine Leberschädigung auf Grund einer Unterernährung vor allem mit Eiweißstoffen an.

Die Imprägnation der Hirnkerne mit indirekt reagierendem Bilirubin kommt, wie man annimmt, wahrscheinlich sekundär als Folge einer Anoxie zustande, der gegenüber die Hirnkerne des Neugeborenen besonders empfindlich zu sein scheinen (A.D.T.GOVAN u.J.M.SCOTT, 1953; M.LELONG, 1956; u.a.). J.C.W.BAKKER (1954) beobachtete, daß seit der Verwendung von Sauerstoffzelten bei Frühgeburten ohne nachweisliche Unverträglichkeit innerhalb der Blutgruppen oder im Rhesus-System Fälle mit schwerer Gelbsucht und nachfolgendem Kernikterus häufiger auftreten. Als Erklärung gibt er hierfür an, daß ein Kind, das vor der Geburt sauerstoffarm lebte und nun ohne Übergang in eine sehr sauerstoffreiche Umgebung kommt, rasch Hämoglobin abbaut, wodurch bei noch unreifer Leberfunktion im Blut eine starke Vermehrung von Bilirubin entsteht, das dann durch die unreife Blut-Hirnschranke auf die Hirnkerne übertreten und einen Kernikterus bewirken kann. Man vermutet auch, daß die Blut-Hirnschranke bei unreifen Frühgeborenen, sowie bei einer Antigen-Antikörper-Reaktion und der Hämolyse infolge Rh-Immunisierung der Mutter oder auch bei septischen Infektionen mit dem Bild des Icterus gravis neonatorum infectiosus, durch eine allgemeine Capillarwandschädigung durchlässiger sei. Nach H.PATZER (1953) ist die durch diese Schädigung

gung bedingte Capillarpermeabilitätsstörung umso mehr zu erwarten, je weniger ausgereift der Neugeborenenorganismus ist. Er weist darauf hin, daß also auch ohne eine Rh-Immunisierung ein Icterus gravis neonatorum, sogar mit Kernikterus, auftreten kann wie z.B. auch bei der connatalen Lues und Toxoplasmose. In allen Fällen von Icterus gravis neonatorum hält er die Capillarpermeabilitätsstörung für das pathogenetische Grundprinzip. In diesem Sinne faßt er den Icterus gravis neonatorum als eine einheitliche Reaktion auf verschiedene Noxen auf. Diese Hypothesen zusammenfassend kann man also vermuten, daß verschiedene Noxen wie etwa von der Mutter auf das Kind übertragene Glutinine, Agglutinine oder Hämolysine oder bei schweren Infektionen und septischen Prozessen in Form von Toxinen einerseits eine Capillarpermeabilitätsstörung und andererseits einen vermehrten Blutkörperchenzerfall bewirken. Dadurch wird in größeren Mengen Hämoglobin und Hämatin frei, das der unreife oder vorgeschädigte Organismus nicht ausreichend bewältigen kann. A.H.TUTTLE (1955) nimmt an, für die Entstehung eines Kernikterus könne eine Bedeutung haben, daß sich das Hämatin leicht an Albumin bindet und so bei starker intravasculärer Blutzerstörung kein Albumin für die Bindung und den Transport des Bilirubins übrigbleibt. So bindet sich schließlich dieses freie Bilirubin, nachdem es die unreife oder die durch die Antigen-Antikörper-Reaktion und die Hämolyse oder auch durch andere Noxen geschädigte Blut-Hirnschranke passieren konnte, als nun indirekt reagierendes Bilirubin in den schon vorher geschädigten Hirnkernen. H.KÖLBL (1956) z.B. vertritt dagegen die Ansicht, daß der durch fetale Erythroblastose bedingte Kernikterus als Folge der vermehrten Hämolyse sowie auch einer Antikörpereinwirkung auf das Rh-geprägte interstitielle Mesenchym vor allem der Leber und des Hirns und auf die vom Mesenchym abstammenden Endothelien der Capillaren anzusehen ist. Man ist sich nämlich noch nicht einig, ob die Rh-Faktoren nur an die Erythrocyten gebunden sind oder ob - wie z.B. auch H.KÖLBL meint - auch das Gewebe eine Rh-Prägung aufweist. Er schließt auf eine Rh-Prägung des Gewebes auf Grund von Versuchen, die an Rh-positiven sicher erythrocytenfreien Gewebskulturen vorgenommen wurden, die mit Antikörpern versetzt, eine Zelldestruktion zeigten.

Welcher Art die Schädigung auch sein mag, ob sie nun durch direkte Einwirkung mütterlicher Antikörper auf Grund der Rh-Prägung des Gewebes (die nicht von allen Autoren anerkannt wird) oder durch irgendwelche Toxine (wie etwa Bakterientoxine oder Toxine des intermediären Stoffwechsels) zustande kommt, wird sie doch in allen Fällen in erster Linie das Reticuloendothel treffen. Umso mehr ist der kindliche Organismus von einer solchen Schädigung gefährdet, je unreifer er ist. Angewandt auf den Morbus haemolyticus neonatorum oder auch auf die von J.C.W.BAKKER angeführten Fälle würde dann durch den stark vermehrten Erythrocytenzerfall und die hierbei entstehenden Zerfallsprodukte - bei der Erythroblastose eventuell zusätzlich durch die mütterlichen Antikörper - das RES den erhöhten Anforderungen nicht mehr gerecht, besonders wenn es sich um einen unreifen Organismus handelt. Die Toxine können nicht genügend abgefangen und abtransportiert werden. Gleichzeitig macht sich auch die Capillarpermeabilitätsstörung bemerkbar. Nach diesen Überlegungen wäre also nicht die Capillarpermeabilitätsstörung das Grundprinzip des Icterus gravis neonatorum, sondern ein Versagen des RES. Die Capillarpermeabilitätsstörung wäre dann erst teilweise durch dieses Versagen des RES bedingt. Der Kernikterus kann wahrscheinlich nur dann eintreten, wenn die Hirnkerne schon vorgeschädigt sind, wobei sicher ebenfalls die Unreife des kindlichen Organismus eine Rolle spielen kann.

Es wäre noch zu erwägen, ob nicht auch bei den anderen Manifestationen der Erythroblastose, dem Hydrops congenitus und der Anaemia neonatorum, eine Schädigung und ein Versagen oder eine Funktionsminderung des RES von Bedeutung ist.

3. Anaemia neonatorum

Diese Krankheitsform der fetalen Erythroblastose ist prognostisch am leichtesten zu beurteilen. Leichtere Bilder der Anaemia neonatorum entgehen oftmals überhaupt der Diagnose und die Kinder genesen dann eventuell auch ohne jegliche Therapie. Doch darf man auch die Bedeutung dieses Krankheitsbildes nicht übersehen. Man wird natürlich besonders in solchen Fällen auf

eine Neugeborenenanämie achten, wenn eine entsprechende Rh-Konstellation oder Geburtenanamnese vorliegt oder wenn bekannt ist, daß die Mutter durch eine unverträgliche Blutübertragung oder Schwangerschaft sensibilisiert wurde. Die Veränderungen des Blutbildes stehen bei der Neugeborenenanämie im Vordergrund. Rein klinisch fällt die Blässe des Kindes auf. In vielen Fällen besteht neben der Anämie auch ein verstärkter Ikterus oder es wird die Neugeborenenanämie erst im Anschluß an einen überstandenen Icterus gravis beobachtet. Auch bei der Anaemia neonatorum kommt es auf die rechtzeitige Behandlung an, da sich die Prognose sonst nicht so günstig gestaltet. Sollen die Kinder am Leben bleiben und die Anämie bald überwinden, so müssen sie so bald wie möglich Frischblut als Austauschtransfusion oder in leichteren Fällen wiederholte kleinere Transfusionen zugeführt bekommen, bis sich das Blutbild und der Allgemeinzustand des Kindes normalisiert haben. Bei der Differentialdiagnose der Neugeborenenanämie ist noch an die Blutungsanämie und an symptomatische Anämien bei Infektionen des Kindes zu denken.

DIE VERÄNDERUNGEN IM BLUTBILD

Unter der Einwirkung der mütterlichen Antikörper werden laufend kindliche Erythrocyten zerstört und der kindliche Organismus ist nicht in der Lage, durch eine entsprechende Produktionssteigerung vollwertiger Erythrocyten den Verlust auszugleichen. Während der Schwangerschaft können die Antikörper bis zum Augenblick der Abnabelung von der Mutter auf das Kind übertreten und die nachgebildeten roten Blutkörperchen schädigen bzw. zerstören. Auch nach der Geburt kann sich der kindliche Organismus erst nach einer gewissen Zeit der mütterlichen Antikörper entledigen, wenn er überhaupt mit dem Leben davon kommt. Eine weitere Gefährdung des Kindes nach der Geburt besteht in dem schon physiologisch zu erwartenden Erythrocytenabbau der durch die plötzlich geänderten Lebensbedingungen, der besseren Sauerstoffzufuhr durch die Atemluft bedingt ist. Kann sich schon dieser "physiologische" Erythrocytenabbau nach der Hypothese von J.C.W. BAKKER (siehe Seite 26) bei einem unreifen Neugeborenen in Form eines schweren Ikterus mit Kernikterus als

sehr gefährlich erweisen, so ist verständlich, daß beim Morbus haemolyticus neonatorum neben dem physiologischen noch in dem durch Antikörpereinwirkung bedingten Erythrocytenabbau eine zusätzliche Gefährdung besonders des unreifen kindlichen Organismus besteht. So spiegelt sich die Gefährdung des Kindes bei sämtlichen Krankheitsbildern der Erythroblastose auch im Blutbild wider. Im Vordergrund stehen die Anämie und das vermehrte Auftreten von unreifen roten Blutkörperchen, die noch kernhaltig sind und als Erythroblasten bezeichnet werden.

1. Die Anämie

Die Zahl der Erythrocyten ist bei allen Formen der Erythroblastose ebenso wie der Hämoglobingehalt erniedrigt. Während Neugeborene im allgemeinen etwa 6 Millionen Erythrocyten pro mm^3 aufweisen, werden bei hydropischen Kindern, die lebend zur Welt kommen, Werte von 1,5 Millionen und weniger beobachtet. Als untere Grenze der Norm kann man etwa den Wert von 4 Millionen Erythrocyten pro mm^3 annehmen, jedoch gelten schon Werte unter 5 Millionen als verdächtig.

Der Hämoglobinwert sinkt meist langsamer ab als die Erythrocytenzahl, weshalb der Färbeindex im allgemeinen größer als 1 ist. Als unterer noch physiologischer Grenzwert des Hämoglobins im Nabelschnurblut werden etwa 13 g pro 100 cm^3 Blut, also etwa 81 % Hb angesehen.

Einen wichtigen Anhalt für die Schwere der Erkrankung und zur Entscheidung, ob bei einem erythroblastotischen Kind eine Austauschtransfusion nötig ist, gibt auch der Bilirubinwert. So sind schon Werte über 3-4 mg% als sicher pathologisch anzusehen (Normalwert des Bilirubins im Nabelschnurserum 1,68 mg%).

2. Die Erythroblastämie

Das Auftreten unreifer roter Blutkörperchen im strömenden Blut ist für die Erythroblastose nicht spezifisch, doch sind bei der Erythroblastose die Erythroblasten, die der Krankheit den Namen gaben, meist auffallend stark vermehrt. Während bei

gesunden ausgetragenen Kindern höchstens 5-10 Normoblasten auf 100 Leukocyten treffen, findet man bei Erythroblastose 100-200, manchmal sogar über 500 unreife rote Blutkörperchen auf 100 Leukocyten im strömenden Blut. Bei der Erythroblastose kommen rote Blutkörperchen aller Reifungsgrade vor, besonders aber die jüngeren Formen der bekanntlich kernhaltigen Erythroblasten. Bei den Zellkernen beobachtet man vielfach Mitosen und oft auch atypische Kernformen. Treten die jugendlichsten Formen der Erythroblasten in den Vordergrund, so sind doch auch ausgereiftere Erythroblasten anzutreffen. Auch die nicht kernhaltigen Erythrocyten sind zum Teil atypisch. So findet man eine Anisocytose und Poikilocytose. Auch Kugelzellen sind als Ausdruck der ausgedehnten hämolytischen Vorgänge im Blutaussstrich zu sehen.

In manchen Fällen zeigt das Blutbild nur eine geringe Zahl von Erythroblasten trotz schwerer Erkrankung des Kindes. Man kann somit aus der Anzahl der Erythroblasten keine bindenden Schlüsse über die Schwere der Erkrankung ziehen, wie man außerdem auch nicht allein aus dem Nachweis von mehr als zehn Erythroblasten pro 100 Leukocyten im strömenden Blut des Kindes eine durch Blutgruppen- oder Blutfaktoren-Inkompatibilität bedingte Erythroblastose diagnostizieren kann. Dabei ist noch zu beachten, daß die Erythroblasten bei Kindern, die die Krankheit überstehen, meist schon nach 10-14 Tagen nicht mehr im strömenden Blut nachzuweisen sind.

Da die hier besprochenen Veränderungen im Blutbild zwar bei den Erythroblastosen typisch sind, aber doch keine von ihnen absolut pathognomonisch ist, soll noch darauf hingewiesen werden, daß auch durch andere Schädigungen beim Neugeborenen eine Vermehrung von Erythroblasten zustande kommen kann. So treten Erythroblasten im Blut z.B. bei der Lues, bei Dyspepsien, aber auch bei Unreife und Übertragung auf.

3. Die Leukocytenbefunde

Neben diesen Veränderungen des roten Blutbildes soll noch auf die Leukocytenbefunde bei der Erythroblastose eingegangen werden. Bei gesunden Neugeborenen liegen die Leukocytenwerte

zwischen 10 000 - 12 000 Leukocyten pro mm^3 , wogegen sie bei den Erythroblastoseerkrankungen auf 15 000 und in einigen Fällen bis zu 50 000 erhöht sein können. Häufig besteht auch hier eine Linksverschiebung. Nach E.KLEES und K.SCHLAGETTER (1954) sind jedoch besonders die toxischen Leukocytenveränderungen von Bedeutung, die sich vor allem bei den neutrophilen Leukocyten in Form von toxischer Granulation und Vakuolisierung zeigen sollen.

Wenn eine serologische Untersuchung nicht durchgeführt und keine Antikörper festgestellt werden konnten, kann eine sichere Diagnose oft nur noch aus den pathologisch-anatomischen Veränderungen gestellt werden.

DIE PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN VERÄNDERUNGEN

1. Die Milz

Wie bei der Besprechung der einzelnen Krankheitsformen der Erythroblastose erwähnt, kann man bei der klinischen Untersuchung des Neugeborenen häufig eine Hepatosplenomegalie feststellen. Eine Vergrößerung der Leber ist bei den Erythroblastosen nicht so konstant anzutreffen wie die Vergrößerung der Milz. Diese jedoch läßt sich wegen ihrer weichen Konsistenz bei der klinischen Untersuchung palpatorisch nicht immer nachweisen, obwohl sie eigentlich fast immer vorhanden ist. Während die Milz beim gesunden Neugeborenen durchschnittlich etwa 11 g wiegt, ist sie bei erythroblastotischen Kindern über 15 g schwer und kann bei hydropischen Totgeburten ein Gewicht von 40-50 g annehmen. Die Schnittfläche ist gleichmäßig graurot. Die Vergrößerung der Milz ist durch die Ausweitung der Pulpa bedingt. Stets findet man eine Vermehrung der Blutbildungsherde. In der Pulpa sind massenhaft unreife rote Blutkörperchen in ihren frühesten Entwicklungsstufen zu sehen. Die capillaren Milzvenen sind erweitert. Außerdem ist das lymphatische Gewebe häufig atrophisch und die Malpighi'schen Körperchen klein und schmal. In den Pulpazellen ist reichlich Eisenpigment nachweisbar.

2. Die Leber

Während sich in der Milz die pathologischen kaum von den normalen Blutbildungsherden unterscheiden lassen, stellen die ausgedehnten Blutbildungsherde in der Leber ein für die Erythroblastose charakteristisches Symptom dar. Bei den Erythroblastosen ist die Blutbildung in der Leber von größerem Ausmaß als die normale fetale Blutbildung. Die einzelnen Blutbildungsherde sind bei der Erythroblastose auch nicht so diffus verteilt, sondern sehr zahlreich und schärfer begrenzt. Beim normalen Feten sind rote Blutkörperchen fast aller Reifungsgrade anzutreffen, dagegen bei den Blutbildungsherden der Erythroblastose vorwiegend eine einzige Entwicklungsstufe unreifer roter Blutkörperchen. Blutbildungsherde in der Leber bei Erythroblastose lassen sich also im allgemeinen schon von denen der normalen fetalen Blutbildung unterscheiden. Die Leberzellbalken werden meist durch diese Herde etwas auseinandergedrängt. Die Leberzellen sowie die Kupffer'schen Sternzellen sind sicherlich ebenfalls durch Schwellung für die Lebervergrößerung mitverantwortlich. Die Leber normaler Neugeborener wiegt durchschnittlich 150 g, während die vergrößerte Leber erythroblastotischer Neugeborener ein Gewicht von etwa 200-250 g aufweist. Außer einer klein- bis gemischttröpfigen Verfettung der Leberzellen besteht häufig auch eine Hämosiderose. Makroskopisch ist die Schnittfläche gelbbräunlich und die Läppchenzeichnung ist meist verwischt.

3. Das Gehirn

Die Veränderungen des Gehirns betreffen die Hirnkerne und verursachen das klinische Bild des Kernikterus. Wie auch klinisch nicht alle an Icterus gravis erkrankten Kinder Zeichen eines Kernikterus haben, so können auch pathologisch-anatomisch solche Zeichen selbst bei an Icterus gravis verstorbenen Kindern fehlen. Andererseits kommt es gelegentlich auch vor, daß Kinder die Zeichen eines Kernikterus aufweisen, obwohl sie nur ange deutet ikterisch waren. Für gewöhnlich jedoch entspricht die Intensität des Hautikterus schon der Bilirubinimprägnation der Hirnkerne. Betroffen können sein das Corpus striatum, der Thala-

mus, der Hippokampus, die Olivenkerne, der Nucleus dentatus und eventuell auch der Nucleus ruber. Sind bei Kindern neben den sonstigen Symptomen eines Kernikterus Atem- und Schluckstörungen aufgetreten, so können diese durch entsprechende Veränderungen der Medulla oblongata ihre Erklärung finden. Die Gelbfärbung der Kernregionen kann schon makroskopisch zu sehen sein und betrifft, wie die mikroskopische Betrachtung ergibt, sowohl Gliazellen als auch Nervenzellen. Unter Umständen kann man auch eine Degeneration der Ganglienzellen nachweisen. Ferner kann man beobachten, daß an Stellen zerstörter Nervenzellen eine Proliferation des Gliagewebes einsetzt.

4. Die Placenta

Im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Hydrops congenitus universalis wurde bereits kurz auf die möglichen Placentaveränderungen hingewiesen. Die Placenten hydropischer Kinder sind meist auffallend verdickt und vergrößert. Das Gewicht kann bis zu 2000 g betragen. Die Farbe ist gegenüber normalen Placenten nicht so kräftig rot, sondern mehr rosa. Die Oberfläche hat einen speckigen Glanz und sieht durch das deutliche Vorspringen der Kotyledonen zerklüftet aus. Die Vergrößerung der Placenta kommt durch eine Größenzunahme der einzelnen Zotten zustande. Das Stroma ist meist vermehrt. Bei manchen Placentazotten ist die Grundsicht erhalten, bei anderen wieder liegen zwar die Zottencapillaren wie normal dem Synzitim an, das Synzitim ist aber nicht dünn und ausgezogen, sondern mehrschichtig gewuchert und verdickt und weist zahlreiche Proliferationsinseln auf. Die Untersuchungen von G.LEOPARDI und A.ONNIS (1956) an 6 Placenten hydropischer oder erythroblastotischer Feten ließen an den Zotten Veränderungen in Form eines einfachen Ödems mit Stase bis zum ausgedehnten Hydrops und schließlich Sklerosierung und fibrinöse Coagulation erkennen. Histochemisch fanden sie in den meisten Fällen eine erhebliche Verminderung der einfachen Fette, der doppeltbrechenden Lipoide und meist auch des Cholesterins. Nach G.MARTIUS (1956) sind die pathologischen Veränderungen, die er bei der histologischen Untersuchung von 16 Erythroblastose-Placenten feststellte, im Zottenstroma peri-

vascular gelegen. Er fand im Bereich des Chorionepithels keinen Anhalt einer Einwirkung der Antigen-Antikörper-Reaktion und glaubt auf Grund seiner histologischen Befunde, daß die Bindung der Antikörper an die Antigene intravasal stattgefunden haben muß.

5. Andere Organe

Waren bei erythroblastotischen Neugeborenen klinisch Rasselgeräusche und blutiger Auswurf zu beobachten, so findet der Pathologe häufig kleinste hämorrhagische Infarkte in den Alveolen der Lungen. Nach E.L.POTTER (1947) sind in den Lungencapillaren regelmäßig zahlreiche jugendliche Erythroblasten anzutreffen. Diese Erythroblasten sollen deshalb zu erheblichen Zirkulationsstörungen Anlaß geben, weil sie zu groß sind, um sich in den engen Capillaren fortzubewegen. Nach POTTER ist der Nachweis dieser jugendlichen Erythroblasten in der Pulmo ebenso für eine Erythroblastose charakteristisch wie die Blutbildungsherde etwa in der Leber.

Die extramedullären Blutbildungsherde sind übrigens auch häufig in den Nieren nachzuweisen, und zwar vorwiegend zwischen Mark und Rinde. Eine weitere Veränderung der Nieren kann bei starkem Ikterus eintreten, indem die Tubulusepithelien eventuell reichlich Gallenfarbstoff enthalten.

Das Knochenmark ist in den meisten Fällen hyperplastisch.

Nach Untersuchungen von J.C.BURNE und F.A.LANGLEY (1956) an 59 erythroblastotischen Kindern, die entweder tot geboren oder innerhalb von 6 Tagen nach der Geburt gestorben waren, sind auch die Nebennieren verändert. So beobachteten sie als Folge der fetalen Anämie eine Ablagerung von Lipoiden und je nach dem Grad der Anämie das Auftreten hämopoetischer Herde. Bei ikterischen Kindern fand sich manchmal auch eine Pigmentimprägation in den Nebennieren. In drei Fällen waren Anzeichen zu sehen, die auf eine Nekrose von NNR-Zellen während des intrauterinen Lebens schließen ließen. Auch eine Cytomegalie der NNR-Zellen fand sich häufiger als bei nicht erythroblastotischen Kindern.

D. DIE BESTIMMUNG DES ANTIKÖRPER-TITERS UND DESSEN BEDEUTUNG

Wie bereits erwähnt, werden zwei wesentliche Antikörperformen unterschieden, die kompletten und die inkompletten Antikörper. Im Zusammenhang mit der Rh-Erythroblastose interessieren besonders die inkompletten Antikörper. Diese unvollständigen oder inkompletten Antikörper (= Glutinine) sind gefährlicher als die kompletten (= Agglutinine), da sie infolge ihres relativ niedrigen Molekulargewichts durch die feinen Membranen der Placenta leichter in den fetalen Blutkreislauf gelangen und das Kind schädigen können (vgl. Seite 17/18). Es wurden im Laufe der Zeit verschiedene Methoden zum Antikörpernachweis ausgearbeitet. Am gebräuchlichsten ist wohl der Coombs-Test, der den anderen Methoden zur Bestimmung unvollständiger Antikörper überlegen ist.

DIE DREI GRUNDREAKTIONEN ZUM NACHWEIS VON RH-ANTI-KÖRPERN

1. Nachweis von kompletten Antikörpern durch Agglutination im Kochsalzmilieu

Das auf komplette Antikörper gegen die Faktoren C, D oder E zu untersuchende Blutserum der schwangeren Frau wird mit einer Suspension von bekannten Erythrocyten vermischt. Sind in dem mütterlichen Serum die dem Antigen der Testerythrocyten entsprechenden Antikörper vorhanden, so erfolgt nach Aktivierung bei 37° C eine Agglutination.

Wichtiger ist, wie oben betont wurde, der Nachweis und die laufende Kontrolle der inkompletten Antikörper. Letztere reagieren nicht im Kochsalzmilieu, sondern müssen durch eine der folgenden Grundreaktionen nachgewiesen werden.

2. Nachweis von inkompletten Antikörpern durch Agglutination im Albuminmilieu

Hier werden ebenfalls bekannte Testerythrocyten in NaCl gewaschen. Nach dem letzten Waschen jedoch werden die Erythrocyten nicht in Kochsalzlösung, sondern in einer Lösung von Rinderalbumin suspendiert. Das zu untersuchende Blutserum wird mit der Erythrocyten-Albuminsuspension vermischt und dann ebenfalls aktiviert. Die Reaktion ist bei dieser Methode positiv, wenn sich die nach dem Aktivieren abzentrifugierten Erythrocyten durch sanftes Schütteln nicht mehr als homogene Suspension vom Röhrchenboden lösen.

Eine abgewandelte Methode des Nachweises inkompletter Antikörper durch Agglutination im Albuminmilieu stellt der Objektträgertest dar, bei dem das Albuminmilieu durch Vermischen einer Lösung von Rinderalbumin mit dem zu untersuchenden Blutserum erzeugt wird. Ein Tropfen des so zubereiteten Serums wird mit zwei Tropfen Testerythrocyten auf dem Objektträger vermischt und auf die Rhesus-Schaukel gebracht. Wenn der gesuchte Antikörper vorhanden ist, tritt die Agglutination innerhalb von 2 Minuten ein. Trotz der technischen Vorzüge dieser Methode wird man doch in Zweifelsfällen oder bei Vorhandensein von Geldrollenbildung auf den immer noch zuverlässigeren und gebräuchlicheren Coombs-Test zurückgreifen müssen.

3. Reaktion nach Coombs (direkter und indirekter Coombs-Test zum Nachweis inkompletter Antikörper verschiedener Typen -- eventuell auch von Antikörpern 3. Grades oder von Kryptoagglutininen)

Der Coombs-Test (R.R.A.COOMBS, A.E.MOURANT und R.R.RACE, 1945) hat zum Prinzip, inkomplette Antikörper, die sich mit Erythrocyten vereinigen können, ohne eine Agglutination herbeizuführen, mit Hilfe eines Anti-Humanglobulin-Serums nachzuweisen. Eine solche Umhüllung von Erythrocyten durch inkomplette Antikörper ergibt dann erst mit dem erwähnten Anti-Humanglobulin-

Serum eine Agglutination und damit den Nachweis dieser Antikörper. Werden die inkompletten Antikörper an Erythrocyten des Patientenblutes gesucht, so kommt der direkte Coombs-Test zur Anwendung. Dagegen dient der indirekte Coombs-Test zum Nachweis inkompletter Antikörper im Blutserum. Bei der fetalen Erythroblastose wird also der indirekte Coombs-Test für den Antikörpernachweis im Blutserum schwangerer Frauen und der direkte Coombs-Test zur Untersuchung des Blutes von Neugeborenen durchgeführt.

Beim direkten Antiglobulin-Test nach Coombs wird frisches Vollblut, das mit Oxalat- oder Citratzusatz entnommen wurde, zentrifugiert, die Erythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und eine 40-50 %ige Suspension des Erythrocytensedimentes in NaCl hergestellt. Diese Erythrocytensuspension mit Coombs-Serum auf dem Objektträger vermischt, läßt man nun auf der Rhesusschaukel miteinander reagieren. Beobachtet man innerhalb von zwei Minuten eine Agglutination, so ist die Reaktion positiv.

Beim indirekten Coombs-Test wird ähnlich vorgegangen. Da aber hier nicht wie beim direkten Coombs-Test die inkompletten Antikörper an die Erythrocyten gebunden sind, sondern im Blutserum der Mutter nachgewiesen werden sollen, kann das Prinzip des Coombs-Testes erst dann eingehalten werden, wenn vorher die gesuchten Antikörper an Erythrocyten bekannten Bluttyps angelagert und hierauf wie beim direkten Coombs-Test mit dem Anti-Humanglobulin-Serum zur Agglutination und somit zum Nachweis gebracht werden. Man muß also erst eine Suspension von Testerythrocyten in NaCl herstellen, diese mit dem zu untersuchenden Serum in einem Röhrchen vermischen und bei 37° C entweder 30 Minuten im Wasserbad oder 1 Stunde im Brutschrank aktivieren. Nach der Aktivierung wird dann erst wieder zentrifugiert, das Erythrocytensediment in NaCl gewaschen und die hierauf gewonnene Suspension dieses Erythrocytensedimentes genau wie beim direkten Coombs-Test mit Anti-Humanglobulin-Serum behandelt.

Auch wenn inkomplette Antikörper im Blutserum der Schwangeren vorhanden sind, kann der indirekte Coombs-Test negativ ausfallen, wenn sich gleichzeitig noch komplette Antikörper in die-

sem Serum befinden. Deshalb sollte neben dem indirekten Coombs-Test immer der Nachweis von kompletten Antikörpern im Kochsalzmilieu geführt werden. Eine weitere Ursache eines fälschlich negativen Coombs-Tests kann darin bestehen, daß die Erythrocyten ungenügend gewaschen wurden und noch mit Eiweißresten des Eigenserums umgeben sind. Die im Coombs-Serum vorhandenen Antiglobuline können dann durch das Serumeiweiß gebunden werden und reichen dann nicht mehr aus, zusammen mit den an den Erythrocyten haftenden inkompletten Antikörpern eine Agglutination zu ergeben. Der Nachweis inkompletter Antikörper kann eventuell auch deshalb mißlingen, weil das Antiglobulin-Serum zu wenig oder zu stark verdünnt wurde oder auch weil der Antikörper-Titer des Antiglobulin-Serums zu gering ist.

Es kommt aber auch vor, daß der Coombs-Test unspezifisch positiv ausfällt, nämlich wenn inkomplette Kälteantikörper vorliegen. Ebenso kann unter Umständen auch bei bestimmten Erkrankungen (bei Lupus erythematodes, Aplastischen Anämien, Pfeiffer'schem Drüsenfieber, Myeloischer Leukämie, akutem Rheumatismus, akuter Glomerulonephritis u.a.) ein positiver Antiglobulin-Test beobachtet werden.

Trotz dieser Fehlerquellen ist der Coombs-Test wohl mit Recht die gebräuchlichste Methode zum Nachweis inkompletter Antikörper. Man wird schon während der ersten Monate der Schwangerschaft bei einer Rh-negativen Frau, deren Ehemann Rh-positiv ist, mit Hilfe des indirekten Coombs-Tests nach inkompletten Antikörpern fahnden. Können diese tatsächlich nachgewiesen werden, so genügt der qualitative Nachweis nicht. Man wird sich vor allem wegen der Prognosestellung über den Verlauf der Schwangerschaft und die Schädigung des Kindes ein Bild über das Konstantbleiben, Ansteigen oder Abnehmen des Antikörpergehalts im Blutserum der Frau durch wiederholte Kontrollen des Antikörper-Titers während der Schwangerschaft machen.

Hat man den vorherrschenden Antikörper durch die qualitative Bestimmung ermittelt, so folgt nun der quantitative Nachweis und während der folgenden Schwangerschaftsmonate die weitere Kontrolle des Antikörper-Titers.

DIE QUANTITATIVE ANTIKÖRPERBESTIMMUNG

Von dem zu untersuchenden Blutserum wird eine Verdünnungsreihe hergestellt und diese verschiedenen Verdünnungen jeweils mit einer gleichen Menge von Erythrocyten zusammengebracht. Diese Testerythrocyten müssen die gleiche Blutgruppe wie die Erythrocyten der Frau oder die Blutgruppe O haben, müssen auch bei der hier beschriebenen Bestimmungsmethode frisch gewonnen sein und dem zu kontrollierenden Rh-Antikörper entsprechen. Der Antikörpergehalt des untersuchten Serums ergibt sich aus dem äußersten Verdünnungsgrad, bei dem noch eine deutliche Agglutination erfolgt. Dieser letzte Verdünnungsgrad entspricht dem Antikörpertiter. Auch bei der quantitativen Antikörperbestimmung werden die Agglutinine (= die kompletten Antikörper) im Kochsalzmilieu und die inkompletten Antikörper im Albuminmilieu ermittelt. Zur genauen quantitativen Bestimmung des Antikörpertiters wendet man den Röhrchen-Test an, nachdem man vorher zweckmäßigerweise den Objektträger-Test als Vorkontrolle durchgeführt hat.

Den Agglutininen kommt insofern eine geringere Bedeutung zu, als sie nicht in dem Maße wie die inkompletten Antikörper an der Entstehung einer Erythroblastose schuld sind und deshalb keine sicheren prognostischen Schlüsse über die Schwere der erythroblastotischen Schädigung des Kindes während der Schwangerschaft zulassen. Da es vor allem die inkompletten Antikörper sind, die auf die Frucht übergehen und sie schädigen, kann man dagegen dem Coombs-Test viel eher eine prognostische Bedeutung beimessen, da ja durch ihn die inkompletten Antikörper erfaßt werden. In den meisten Fällen wird man aus dem Coombs-Test richtige prognostische Schlüsse ziehen können. Allerdings wird man sich daneben vor allem auch auf die Anamnese vorausgegangener Schwangerschaften und Geburten stützen. Denn man muß beim Coombs-Test an die oben aufgezeichneten Möglichkeiten eines fälschlich negativen oder auch eines unspezifisch positiven Resultats denken. Auch ist in manchen Fällen, in denen die serologischen Untersuchungsergebnisse in keinem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung des Kindes stehen, damit zu rechnen,

daß vielleicht Antikörpervarianten vorliegen, die sich bei der Bestimmung des Antikörper-Titers im Albuminmilieu und eventuell auch durch den Coombs-Test nicht nachweisen lassen. So kann es in seltenen Fällen vorkommen, daß keine Antikörper oder nur sehr niedrige Titer-Werte gefunden werden konnten und trotzdem das Kind eine schwere Erythroblastose aufweist. Umgekehrt würde man manchmal aus den während der Schwangerschaft erhobenen serologischen Befunden eine weit schwerere Form der Erkrankung vermuten, als sie das klinische Bild des Kindes dann tatsächlich bietet. Sichere prognostische Schlüsse kann man also allein aus den serologischen Befunden nicht ziehen. Aber zusammen mit der Anamnese einer vorausgegangenen Sensibilisierung und der durch entsprechende Antikörperbildung der Mutter hervorgerufenen schweren oder nur leichten Schädigung der früher geborenen Kinder erlauben die serologischen Untersuchungsergebnisse, die durch den Coombs-Test und durch die laufende Kontrolle des Antikörper-Titers gewonnen wurden, doch gewisse Vermutungen über die Schwere der Erkrankung des Kindes schon vor der Geburt. Sind schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft Antikörper nachweisbar oder steigt der Antikörper-Titer während der Schwangerschaft, nicht erst allmählich wie sonst, sondern rapid auf hohe Titer-Werte an, so ist das prognostisch ein ungünstiges Zeichen. Aber auch ein plötzlicher Titer-Abfall nach anfänglich stetem Ansteigen ist bedenklich für das Befinden des Kindes. Im letzteren Fall kommt eine Rettung des Kindes durch eine medikamentöse Geburtseinleitung oder Sectio mit anschließender Behandlung oft schon zu spät. Für die Stellung der Prognose aus den serologischen Befunden ist also vor allem das Verhalten des Antikörper-Titers wichtig, daneben aber auch, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft die Antikörper im Blutserum der Mutter auftreten und in welcher Menge (Höhe des Antikörper-Titers).

Abschließend zu diesem Kapitel soll hier noch kurz daran erinnert werden, daß eine Schwangere auch als anamnestische Reaktion einen Antikörper-Anstieg aufweisen kann. Wie bereits erläutert wurde, kann ein Titer-Anstieg bei einer schon vorher sensibilisierten Frau als anamnestische Reaktion auf einen unspezifischen Reiz hin erfolgen. So kann z.B. eine bei der Mutter

vorgenommene Bluttransfusion oder eine größere Blutentnahme, eventuell auch eine Infektion einen Reiz auf das RES ausüben und somit eine vermehrte Antikörperbildung anregen (G.MARTIUS, 1956). Daneben kann ebenfalls als Ausdruck einer anamnestischen Reaktion während der Schwangerschaft ein Titer-Anstieg bei Rh-negativem Kind erfolgen (H.BERNDT, W.BICKENBACH und F.FELDMANN, 1950). Diese letztgenannte Möglichkeit könnte man ausschließen, wenn man mit Sicherheit wüßte, daß der Kindsvater homozygot Rh-positiv ist und somit das Kind das entsprechende Antigen geerbt haben muß. Bei nicht sicher homozygotem Kindsvater besteht dagegen die Möglichkeit, daß das Kind das betreffende Antigen nicht geerbt hat, daß also ein eventueller Titer-Anstieg im Blutserum der Mutter nur als anamnestische Reaktion anzusprechen ist und die mütterlichen Antikörper das Kind gar nicht zu schädigen vermögen.

E. PROPHYLAXE

Seit der Erkennung der pathogenetischen Zusammenhänge der fetalen Erythroblastose richteten sich die Bemühungen nicht nur nach einer Behandlung der erythroblastotischen Neugeborenen, sondern man suchte auch nach geeigneten Maßnahmen, die bei der Mutter schon vor oder während der Gravidität angewandt werden könnten, um selbst das Entstehen dieser Erkrankung zu verhüten oder wenigstens zu erschweren. Bei den auf einer Rh-Inkompatibilität beruhenden Erythroblastosen, die ja am häufigsten zu beobachten sind und meistens auch einen schwereren Verlauf nehmen, gilt als prophylaktische Maßnahme auch heute noch im vollen Umfang, bei Bluttransfusionen nicht nur blutgruppengleiches Blut zu verwenden, sondern auch auf die Verträglichkeit der Rh-Faktoren zu achten. Eine einmal in Gang gesetzte Sensibilisierung durch inkompatibles Blut kann noch nach Jahren selbst durch geringe Antigenzufuhr eine starke Antikörperproduktion bewirken. Zwar wird längst nicht jede Rh-negative Frau durch eine Rh-inkompatible Bluttransfusion zu einer Antikörperproduktion ange-

regt werden, aber verhältnismäßig doch weit häufiger und meist auch ausgiebiger als bei einer Immunisierung durch Rh-positive Kinder während der Schwangerschaft und Geburt. Nicht nur durch eine Blutübertragung, sondern auch durch parenterale Zufuhr von kleineren Mengen inkompatiblen Blutes, z.B. intramuskuläre Injektionen von Rekonvaleszentenblut kann eine Sensibilisierung und Immunisierung der Mutter hervorgerufen werden. Man muß also auch an diese Möglichkeit einer Immunisierung denken und wird deshalb bei weiblichen Patienten Fremdblutinjektionen unterlassen, wenn die Blutfaktoren nicht völlig übereinstimmen. Schwieriger ist die Frage nach einer geeigneten prophylaktischen Maßnahme gegen eine Immunisierung durch Rh-positive Kinder zu beantworten. Die Bemühungen um eine erfolgsversprechende Prophylaxe bei heterospezifischer Schwangerschaft waren im wesentlichen darauf ausgerichtet, den Übertritt von Antigenen des Feten auf den mütterlichen Blutkreislauf zu erschweren, die Bildung von Antikörpern zu hemmen, die gebildeten Antikörper abzufangen oder ihren Übertritt in den kindlichen Organismus über die Placenta zu verhüten. So versuchte man durch Austauschtransfusionen oder wiederholte Transfusionen Rh-negativen Blutes schon während der Schwangerschaft einen Einfluß auf den Verlauf der Erythroblastose auszuüben. Während die rechtzeitige Austauschtransfusion bei Neugeborenen heute immer noch die besten Erfolge zeitigt, ist man von derselben wie auch von einfachen Blutübertragungen schon während der Schwangerschaft wieder abgekommen. Auch von Versuchen, die Mutter schon vor der Schwangerschaft mit väterlichem Blut zu desensibilisieren oder durch größere Antigenmengen das RES und die Antikörperbildung der Mutter zu erschöpfen, ist abzuraten, da diese Methoden keine geeignete Prophylaxe darstellen und man mit ihnen im Einzelfall eventuell sogar den entgegengesetzten Erfolg, eine zusätzliche Immunisierung oder auch eine anamnestiche Reaktion erzielen könnte. Ein anderer Versuch, auf die Antikörperproduktion der Mutter einzuwirken, bestand darin, mit Antityphus- oder Antikeuchhustenvaccinen eine Gegenimmunisierung der Mutter zu erreichen. Auch diese Methode konnte sich nicht durchsetzen. Außerdem muß man auch hier eventuell statt der erwarteten Gegenimmunisierung an die Möglichkeit einer anamnestiche Reaktion

denken. Auch eine Prophylaxe mit Vitamin E, Vitamin P ("bioflavonoid compounds"), Antihistaminkörpern, Äthylendisulfonat, Pyribenzin oder Chloronaphthin hat sich nicht durchsetzen können. Mehr diskutiert waren dagegen folgende prophylaktischen Versuche:

Rh - Haptenprophylaxe: B.B.CARTER beschrieb 1947 ein Hapten, welches Anti-Rh-Serum in seiner Wirkung dadurch hemmt, daß es die mütterlichen Antikörper neutralisiert, weshalb es geeignet sein sollte, das Kind vor der schädigenden Antikörpereinwirkung zu schützen. Aus Rh-positiven menschlichen Erythrocyten werden durch Eiweißfällung mit Alkohol und Extraktion der fettigen Bestandteile mit Dichlormethan Rh-Haptene gewonnen, die keine antigenen Eigenschaften aufweisen, aber doch in der Lage sind, in vitro einen hohen Prozentsatz von Rh-Antikörpern in einem Anti-D-Serum zu absorbieren. Die Behandlung beginnt möglichst früh, d.h. vor Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels. Zur Einleitung der Behandlung erhalten die Frauen nach B.B.CARTER (1954) 18 intramuskuläre Injektionen zu 400 mg dieser Erythrocytenfraktion. Diese Injektionen werden in Abständen von 4 Stunden verabfolgt. Die Weiterbehandlung besteht in täglichen intramuskulären Injektionen von je 200 mg der Erythrocytenfraktion und periodischen Kontrolluntersuchungen bis zur Beendigung der Gravidität. Unter dieser Haptenbehandlung gelang es ihr, die Zahl der normal geborenen Kinder zu erhöhen und eine geringere Mortalitätsziffer zu erreichen, wenn die Frauen rechtzeitig zur Behandlung kamen. Auch an unserer Klinik wurde eine Rh-Haptenprophylaxe versucht (R.HOLLÄNDER, 1951). Heute kann gesagt werden, daß trotz mancher Erfolgsberichte auch die Rh-Haptenbehandlung keinen genügenden Schutz gegen erythroblastotische Schädigungen der Neugeborenen bietet. Ein Erfolg ist auch bei frühzeitigem Behandlungsbeginn fraglich, da die Rh-Haptene einerseits trotz ihrer fehlenden antigenen Eigenschaften den Antikörpern nachschub nicht verhindern können und andererseits anscheinend in erster Linie die bivalenten Antikörper und weniger die wichtigeren monovalenten Antikörper zu binden vermögen.

Corpus-luteum-Hormon, Vitamin K und Antihistaminica: P.B.HOFFMAN und D.E.EDWARDS (1950) versuchten, durch Progesteron und Vitamin K eine erhöhte Kontraktilität des Uterus und den Übertritt der Antigene zu mindern. Später ergänzte man diese Behandlung noch durch Gaben von Antihistaminica, die ebenfalls durch eine Steigerung der Capillarresistenz den Antigenübertritt erschweren sollten. Die Schwangeren, deren Ehemänner Rh-positiv waren, erhielten vom Beginn der Schwangerschaft bis zur Geburt täglich 10-20 mg Progesteron per os, wöchentlich 4,8-7,5 mg Vitamin K i.m. und zusätzlich noch ein Antihistaminicum. Auch an unserer Klinik wurde dieser Prophylaxeversuch erprobt und festgestellt, daß der Wert auch dieser Maßnahmen zumindest in prognostisch ernstesten Fällen sehr zweifelhaft ist (R.HOLLÄNDER 1955).

Vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung: Von der Überlegung ausgehend, daß der Fet einer immunisierten Schwangeren besonders während der letzten Monate der Gravidität laufend durch die übertretenden Antikörper geschädigt wird, wollte man die Kinder immunisierter Frauen nicht länger als unbedingt nötig diesem Antikörperübertritt ausgeliefert lassen. Es wurde also in geeigneten Fällen durch medikamentöse Einleitung die Geburt schon vor dem errechneten Termin in Gang gebracht. Wenn dadurch auch das Kind vielleicht weniger lang dem Antikörperübertritt ausgeliefert ist, so muß man dafür in Kauf nehmen, daß das Neugeborene noch unreif zur Welt kommt und dadurch seine Chancen keineswegs günstiger zu beurteilen sind. Ist schon im allgemeinen eine Unreifgeburt viel mehr gefährdet als ein ausgetragenes Kind und wird schon bei Unreifgeburten auch ohne hämolytisches Syndrom das Bild eines Kernikterus beobachtet (vgl. Seite 25), so kommt hier die erythroblastotische Schädigung noch erschwerend dazu. Die Unreife der Kinder, die durch künstlich eingeleitete Geburt vor der 37.Schwangerschaftswoche entbunden wurden, bedingt eine höhere Mortalität und einen beträchtlichen Anstieg der Kernikterusfrequenz. Man läßt nun deshalb an den meisten Kliniken die Geburt spontan in Gang kommen und leitet sie nur in Ausnahmefällen - jedoch nicht früher als 2-3 Wochen vor dem errechneten Termin - medikamentös ein (B.BROMAN, 1957).

Die medikamentöse Geburtseinleitung und Blasensprengung nach Wehenbeginn ist im allgemeinen eher berechtigt als die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Schnittentbindung. Das durch Sectio caesarea entwickelte Kind ist zwar nicht dem Geburtstrauma und dem während einer normalen Geburt vermehrt stattfindenden Antikörperübertritt ausgesetzt. Doch nimmt man dafür in Kauf, daß das Kind noch unreif und somit zusätzlich gefährdet ist. Nicht zuletzt wird man sich auch im Hinblick auf die Mutter diesen operativen Eingriff überlegen müssen, zumal sich nach der Schnittentbindung oftmals herausstellt, daß das Kind wegen zu starker Schädigung nicht lebensfähig ist. Umgekehrt ist in manchen Fällen die Schnittentbindung deshalb nicht gerechtfertigt, weil sich das Kind als nur leicht erkrankt oder sogar als Rh-negativ und gesund erweist.

ACTH und Cortison: Nach R.R.MARGULIS und C.P. HODGKINSON (1953) stützt sich die ACTH- und Cortison-Prophylaxe auf folgende Grundlagen: 1. sollen diese Hormone die Antikörperbildung unterdrücken und direkt auf den Antigen-Antikörper-Komplex einwirken; 2. sind sie bei der Prophylaxe und Therapie der hämolytischen Krisen der congenitalen Sphärocytose wirksam, weshalb man sich auch bei der fetalen Erythroblastose eine erfolgreiche Behandlung mit ACTH und Cortison versprach. Die bisher veröffentlichten Behandlungsergebnisse bieten kein einheitliches Bild über den Wert einer ACTH- und Cortison-Prophylaxe. O.B.HUNTER (1954) berichtete zum Beispiel, daß die Zahl der lebend geborenen und dann gestorbenen Kinder von 10 % auf 3 %, die der Totgeburten von 17 % auf 5 % gefallen sei. Er verabreichte den Schwangeren 25 mg Cortison alle 6 Stunden und steigerte die Dosierung bei Bedarf bis zu täglich 150 oder 200 mg. Er richtete sich dabei nach der Ausschüttung von Pregnan diol und 17-Ketosteroiden. Wenn die normale, ansteigende Hormonausschüttung stockt, sollte man nach HUNTER mit der Cortisontherapie beginnen, beziehungsweise bei bereits eingeleiteter Behandlung die Dosierung steigern.

Dagegen wurde von anderen Autoren vielfach vor einer Behandlung mit ACTH oder Cortison gewarnt, da bei der Mutter häu-

fig gefährliche Nebenerscheinungen auftreten können. So zeigt sich klinisch oft ein Bild, das dem der beginnenden Toxämie mit Flüssigkeitsretention und einer Neigung zu einem Blutdruckanstieg ähnelt. Nicht selten werden unter der Behandlung auch ausgesprochene Depressionen beobachtet. Nach D.E.CANNELL, D.J. van WYCK und J.D.M.GILLIES (1957) scheint die Hormontherapie keine größere Wirkung in der Verhütung der Totgeburt auszuüben. Als Folge der Behandlung sahen sie jedoch, daß die Geburt vorzeitig in Gang kam und somit für die Kinder wegen ihrer Unreife keine günstigere Prognose zu verzeichnen war. Sie halten auf Grund dieser Ergebnisse die ACTH- und Cortison-Therapie als nutzlos und wegen der möglichen Nebenerscheinungen als gefährlich. Jedenfalls muß man sich bei einem Prophylaxeversuch mit diesen Hormonen der damit verbundenen Gefahren bewußt sein, auf eventuell bei der Mutter auftretende Nebenerscheinungen achten und dann rechtzeitig die Dosierung dieser Medikamente verringern oder gegebenenfalls die Hormonbehandlung ganz abbrechen.

SH-Radikale: M.LAYRISSE u.Mitarb. (1955) untersuchten die Wirkung von SH-Radikalen auf die Rh-Antikörper und fanden, daß Cystein den stärksten neutralisierenden Effekt besitzt. Sie behandelten Schwangere, die eine Erythroblastoseanamnese und einen hohen Antikörper-Titer aufwiesen, mit Cystein und Vitamin C. Sie verabreichten täglich 10 mg 1-Cysteinhydrochlorid und täglich 5 mal 250-500 mg Vitamin C oral. Sie hatten auch bei der Behandlung von Neugeborenen, die im Serum freie Rh-Antikörper aufwiesen, Erfolg. Sie konnten nämlich durch i.v.-Injektion von Cystein innerhalb von 8 Stunden einen starken Titer-Rückgang verzeichnen. Es scheinen jedoch noch nicht genügend klinische Beobachtungen gemacht worden zu sein, die eine Beurteilung über den Wert eines Prophylaxeversuchs mit Cystein erlauben. Jedoch ist neben dem von den Verfassern beobachteten neutralisierenden Effekt der SH-Radikale auf die Rh-Antikörper vom Cystein auch ein hohes Entgiftungsvermögen (H.LOTZE und S.THADDEA, 1936) sowie eine antiallergische Wirkung (S.EDLBACHER, P.JUCKER und H.BAUR, 1937) zu erwarten. Nach den Untersuchungen von W.EGER (1956) kommt dem Cystein eine präventive und kurative Wirkung als Leberschutzstoff zu. Die Wirkung der als Leberschutzstoffe

therapeutisch angewandten Aminosäuren liege "in der Anregung der Oxydations- und Reduktionsprozesse und der Aktivität von Fermenten, die mit Sulfhydrylgruppen gekoppelt sind, überhaupt in der Stabilisierung von Stoffwechselvorgängen, die es dem Leberparenchym ermöglichen, sich gegen Intoxikationen und Parenchymschäden zu wehren." Er weist in diesem Zusammenhang auf das Problem einer richtigen Dosierung hin und betont, daß diese Aminosäuren als Medikamente verabreicht werden müssen, da man sie nicht im Übermaß ohne Schaden für die Leber geben kann. Neben Cystein zählt noch Homocystein zu den bisher wirksamsten untersuchten Leberschutzstoffen. Diesen neuen Kenntnissen entspricht beispielsweise das Präparat Reducdyn (Nordmark), das außer Cystein und Homocysteinthiolakton noch Fruktose enthält, die die Toxizität der beiden erstgenannten Stoffe herabsetzen soll. Diese Kombination wirkt nekrosehemmend und entgiftend und ermöglicht auch der kranken Leber, Glykogen zu bilden und dadurch die Funktionsfähigkeit des Organs weiter zu erhöhen. Das Präparat stellt also möglicherweise ein geeignetes Mittel dar, das einerseits durch einen neutralisierenden Effekt von SH-Radikalen auf die Rh-Antikörper und andererseits durch eine gleichzeitig damit verbundene wirksame Leberschutztherapie für die Prophylaxe und Therapie der fetalen Erythroblastose einige Bedeutung haben könnte. Bevor jedoch ein abschließendes Urteil hierüber abgegeben werden kann, müßten erst genügend Erfahrungen an einem größeren Krankenmaterial gesammelt werden.

Über den Wert einer Leberschutztherapie wäre noch folgendes zu sagen:

Die meisten erythroblastotischen Kinder werden in relativ gutem Allgemeinzustand geboren, um dann oft nach der Geburt ohne Behandlung innerhalb von Stunden oder Tagen ein lebensbedrohliches Krankheitsbild zu bieten. Eine Erklärung hierfür ist zum großen Teil sicher auch darin gegeben, daß die von der hämolytischen Erkrankung herstammenden Abbauprodukte nun nicht mehr über die Placenta vom mütterlichen Organismus aufgenommen und entgiftet werden können. Das ist auch ein Grund dafür, daß der Reifegrad des Neugeborenen prognostisch von großer Bedeutung

ist. Denn je unreifer der kindliche Organismus ist, desto schlechter ist auch noch die Funktionstüchtigkeit der Leber, Erythroblastotische Kinder haben an sich schon eine schlechter funktionierende Leber als gesunde und so kommt es bei den unbehandelten erythroblastotischen Kindern durch die pathologisch gesteigerte Hämolyse zu einem früheren und höheren Ansteigen der Bilirubinwerte und zu oft lebensbedrohlichen Zuständen. Hat die Leberschutztherapie auch keinen Einfluß auf die Immunisierung und Antikörperbildung der Mutter und den Übertritt der spezifischen Antikörper auf die Frucht, so wird der kindliche Organismus bei dieser Behandlung doch eher die allgemeine toxische Einwirkung bewältigen können.

F. THERAPIE

Häufig sieht man den Neugeborenen immunisierter Mütter unmittelbar nach der Geburt die erythroblastotische Erkrankung nicht gleich an. Doch bereits nach einigen Stunden können die ersten klinischen Krankheitszeichen deutlich in Erscheinung treten und wenn die erforderliche Therapie nicht sobald wie möglich einsetzt, kann sich der Allgemeinzustand des Kindes zusehends verschlechtern und lebensbedrohliche Formen annehmen. Damit also die Therapie des Kindes nicht zu spät einsetzt, ist es unerläßlich, immunisierte Schwangere rechtzeitig zur Geburt in die Klinik aufzunehmen, nachdem bereits vorher laufend die Schwangerschaft und der Antikörper-Titer überwacht und gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt prophylaktische Maßnahmen bei der Schwangeren angewandt wurden. Muß bei einem Kind aus der Anamnese oder aus den serologischen Befunden mit einer erythroblastotischen Schädigung gerechnet werden, so müssen die technischen Vorbereitungen dementsprechend rechtzeitig getroffen werden, damit keine Zeit versäumt wird, das Kind nach der Geburt der Therapie zuzuführen. Die Behandlung des Kindes erfolgt entweder in der Klinik, in der die Mutter entbunden wurde oder in einer Kinderklinik, wenn das Neugeborene ohne Umstände

sofort dorthin verlegt werden kann. Im Idealfall wird also die Frauenklinik die Schwangerschaft und die Geburt überwachen und nach rechtzeitigem Einvernehmen mit der Kinderklinik dieser das Kind sofort nach der Geburt zur weiteren Behandlung überlassen. Damit nicht womöglich ein gesundes Kind zur Behandlung kommt, wird man erst Nabelschnurblut zur Untersuchung geben und das Kind klinisch untersuchen und überwachen. Die klinische Untersuchung läßt oft erst zu einem späteren Zeitpunkt die Diagnose eines Morbus haemolyticus neonatorum zu. Da man aber, wie schon wiederholt betont wurde, das Kind möglichst frühzeitig behandeln will, sollte man nicht erst unnötig zuwarten, bis eine vergrößerte Milz und Leber, ein frühzeitiger starker Ikterus oder sonst ein klinisches Symptom die Diagnose bestätigen, die schon vorher die Untersuchung des Nabelschnurblutes ergeben kann. Zunächst wird man also erst feststellen, ob das Kind überhaupt Rh-positiv ist, da bei Heterozygotie des Kindsvaters nach den Mendel'schen Gesetzen zu 50 % die Möglichkeit besteht, daß das Kind gar nicht den Rh-Faktor vom Vater geerbt hat und somit die mütterlichen Rh-Antikörper bei dem Rh-negativen Kind keinen Schaden anrichten können. Ein eventuell während der Schwangerschaft festgestellter Titer-Anstieg stellt sich dann in diesem Fall als harmlose anamnestiche Reaktion heraus. Bei Rh-positivem Kind wird das Blut weiteruntersucht auf Antikörper (Coombs-Test, Antikörper-Titer), Hämoglobin- und Bilirubingehalt sowie auf Veränderungen im Differentialblutbild. Die Ergebnisse dieser Blutuntersuchungen lassen allein jedoch keine sicheren prognostischen Schlüsse zu, da das weitere Schicksal des Kindes von dessen Reife und der Funktionstüchtigkeit seiner Organe abhängt. Außerdem gibt der Hämoglobingehalt kurz nach der Geburt kein wahres Bild über das Ausmaß der Erythrocytenzerstörung, ähnlich wie auch bei einer schweren Blutung erst in den darauffolgenden Tagen der Hämoglobinwert richtig beurteilt werden kann. Diese Blutuntersuchungen erlauben aber immerhin eine Beurteilung, ob das Kind sofort einer entsprechenden Behandlung unterzogen werden muß oder ob womöglich eine Behandlung überhaupt überflüssig ist. Außerdem sind die Ergebnisse der ersten Blutuntersuchungen als Ausgangswerte für die späteren Kontrolluntersuchungen wichtig.

Das Neugeborene bleibt nach der Abnabelung zwar vor einer weiteren Antikörperzufuhr verschont, sein Organismus beherbergt aber noch eine Menge mütterlicher Antikörper, die zum Teil bereits an kindliche Erythrocyten gebunden, zum Teil aber auch noch frei vorhanden sind. Es werden also die durch die Antikörper vorgeschädigten Erythrocyten zerstört, doch auch die nachgebildeten roten Blutkörperchen werden dasselbe Schicksal teilen, solange noch freie Antikörper im kindlichen Organismus kreisen. Nach der Geburt kommt aber noch folgendes erschwerend hinzu: Die durch die hämolytische Erkrankung vermehrt anfallenden Zerfallsprodukte können nun nicht mehr über die Placenta an die Mutter abgegeben werden, sondern müssen nun vom kindlichen Organismus selbst bewältigt werden. Stellt schon für den gesunden Neugeborenen die Umstellung auf die neuen Lebensbedingungen eine Belastung dar, so noch viel mehr für ein frühgeborenes Kind, dessen Organe noch nicht voll funktionstüchtig sind. Doch auch beim ausgetragenen erythroblastotischen Kind ist die Leberfunktion an sich schon schlechter als beim gesunden Neugeborenen. Durch die pathologisch gesteigerte Hämolyse kommt es so zu einem früheren und höheren Ansteigen der Bilirubinwerte. Die ikterische Verfärbung als Ausdruck der Hyperbilirubinämie tritt meist in den ersten 24 Stunden auf, während die Untersuchung des bei der Geburt entnommenen Nabelschnurblutes oft nur eine Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind bestätigt und die Rh-Antikörper durch den direkten Coombs-Test nachzuweisen sind.

Wurde einmal die Diagnose einer fetalen Erythroblastose gestellt, wird man so früh wie möglich eine Austauschtransfusion durchführen, auf die man nur in den leichten Fällen einer Anæmia neonatorum verzichten kann.

DIE AUSTAUSCHTRANSFUSION

Da die Haptenbehandlung bei Prophylaxe und Therapie sich bisher nicht bewährt hat, versucht man heute durch Austauschtransfusionen die erythroblastotischen Neugeborenen am Leben zu halten. Zur Behandlung der Erythroblastose wurde die Austausch-

transfusion 1946 von H.WALLERSTEIN vorgeschlagen. Die heute gebräuchliche Technik und Indikationsstellung zeigt gute Erfolge mit Austauschtransfusionen, die sich deshalb auch im allgemeinen durchgesetzt haben. Durch eine Austauschtransfusion werden zu einem großen Teil die Rh-positiven Erythrocyten durch blutgruppengleiche Rh-negative Spendererythrocyten ersetzt, die von den spezifischen Antikörpern nicht angegriffen werden können. Gleichzeitig werden auch die durch den pathologisch gesteigerten Zerfall kindlicher Erythrocyten anfallenden Zerfallsprodukte zu einem großen Teil mitentfernt. Durch die Zufuhr ungeschädigter funktionstüchtiger Erythrocyten wird außerdem auch die bestehende Anämie mit behandelt. Als Nebenwirkung erzielt man noch eine teilweise Entfernung von Antikörpern aus dem Blutkreislauf des Neugeborenen. Bereits eingetretene Organschäden können allerdings durch eine Austauschtransfusion nicht mehr behoben werden. Man wird sich also bei schwereren Erkrankungsformen mit einer Austauschtransfusion allein nicht begnügen, sondern zusätzlich noch andere Behandlungsmethoden versuchen, die noch im Anschluß an diesen Abschnitt etwas näher beschrieben werden sollen.

Die Indikationsstellung des Blutaustausches: Hat man bei einem Kind aus der Anamnese und aus den während der Schwangerschaft festgestellten Antikörpern den Verdacht auf Morbus haemolyticus neonatorum, so muß sich nach der Geburt des Kindes die Diagnose fetale Erythroblastose erst durch den Nachweis einer typischen Rh-Inkompatibilität und von Antikörpern im kindlichen Blutkreislauf bestätigen lassen, ehe man einen Blutaustausch vornimmt. Auf die Schwere der Erkrankung kann man gewisse Schlüsse aus der Geburtenanamnese bzw. einer Sensibilisierung der Mutter durch eine unverträgliche Blutübertragung, dem Verhalten des Antikörper-Titers sowie aus dem Gehalt des Nabelschnurblutes an Hämoglobin, unreifen roten Blutkörperchen und aus der Höhe des Serumbilirubins ziehen. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß einzelne dieser oben angeführten Daten für sich betrachtet keinen sicheren Anhalt über die Schwere der erythroblastotischen Erkrankung zulassen. Vielmehr kann man sich erst aus der Gesamtheit dieser Befunde und

dann oft erst durch Kontrolluntersuchungen und klinische Überwachung ein Bild machen. Bei einwandfreier serologischer Diagnose und gleichzeitig vorhandenen hydropischen Symptomen, einer Leber- und Milzvergrößerung beim Neugeborenen und dem Auftreten eines Icterus gravis innerhalb der ersten 12-18 Stunden wird man mit der Austauschtransfusion nicht lange zögern. Man muß allerdings auch berücksichtigen, daß die Austauschtransfusion doch einen Eingriff darstellt, dem besonders ein unreifes vorgeschädigtes Neugeborenes in schlechtem Allgemeinzustand und schlechten Kreislaufverhältnissen oft nicht gewachsen ist. Die behandelnde Klinik sollte jedoch immer auf einen eventuell notwendig werdenden Blutaustausch vorbereitet sein. In einigen Fällen kann man schon aus der Blutgruppenkonstellation der Eltern auf die zu erwartende Blutgruppe des Kindes schließen und entsprechende Vorbereitungen in der Wahl des Spenders treffen. Uns hat sich als wertvoll erwiesen, die Kinderklinik über Geburtsbeginn und -verlauf bei einer zu erwartenden Erythroblastose zu unterrichten. Es bleibt dann noch genügend Zeit, die Austauschtransfusion schon kurz nach der Geburt zu ermöglichen, um gute Ergebnisse dieser Therapie zu erhalten.

Die Technik des Blutaustausches: Von den verschiedenen Methoden in der Technik der Austauschtransfusion hat sich immer mehr der Blutaustausch über die Nabelvene durchgesetzt. L.K.DIAMOND, F.H.ALLEN jr. und W.O.THOMAS jr. (1951) haben diese Methode eingehend beschrieben. Um diese Methode bei einem Kind eventuell auch zweimal anwenden zu können, darf die Nabelschnur bei der Geburt nicht zu kurz abgebunden werden. Weiter ist hier mehr als sonst einer Nabelinfektion vorzubeugen, um so mehr als ein erythroblastotisches Kind einer vermehrten Infektanfälligkeit unterliegt. In die Nabelvene wird ein Kunststoffkatheter eingeführt, nachdem ein eventuell im Venenlumen sichtbares Blutkoagel entfernt und die Richtung des Venenverlaufs sondiert wurde. Ist der Katheter 6-8 cm tief eingeführt worden, so ist gewöhnlich die Vena cava inferior erreicht und das Blut kann dann meist mühelos aspiriert werden. Der Austausch beginnt mit der Entnahme von 30 cm³ Blut unter Verwendung eines Dreiwegehahns. Dann werden 20 cm³ Rh-negatives blutgruppenglei-

ches Spenderblut zugeführt, also 10 cm³ Spenderblut weniger als kindliches Blut entnommen wurde. Mit den nächsten zwei Austauschspritzen aspiriert man je 20 cm³ kindliches Blut und überträgt je 15 cm³ Spenderblut. Somit hat man nun 20 cm³ mehr Blut entfernt als zugeführt. Der weitere Blutaustausch erfolgt mit gleichen Mengen (jeweils 20 cm³) entfernten und zugeführten Blutes. Bei Kindern mit schlechtem Allgemeinzustand und unter 2,7 kg Körpergewicht werden statt 20 cm³ nur 15 cm³ Blut mehr entfernt als zugeführt. Nach der Austauschtransfusion soll das Kind mehr als 90 % Hämoglobin und über 4,5 Mill. Erythrocyten aufweisen. Im allgemeinen werden bei Kindern mit einem Körpergewicht von 3,5-4,5 kg etwa 450-500 cm³ Blut entnommen. Eine solche Austauschtransfusion darf nicht zu schnell vorgenommen werden und sollte mindestens eine Stunde Zeit beanspruchen, da sonst die Kreislaufbelastung für das Kind zu groß wäre. Besonders bei Verwendung größerer Mengen Spenderblutes kommt es manchmal zur Hypokalzämie mit tetanischen Erscheinungen durch das mit dem Blut zugeführte Zitrat, das eine Fällung der Kalziumionen bewirkt. Es empfiehlt sich deshalb, zumindest bei Mengen über 500 cm³ ausgetauschten Blutes, prophylaktisch auf 100 cm³ Blut 2 cm³ einer 10 %igen Kalziumglukonatlösung zu injizieren. Dem verwendeten Rh-negativen gruppengleichen Spenderblut werden vor der Austauschtransfusion pro 500 cm³-Flasche 120 cm³ Plasma entnommen. Erfordert der Zustand des Kindes später noch eine zweite Austauschtransfusion, so verwendet man im allgemeinen etwas weniger konzentriertes Blut und entnimmt nicht 15 bzw. 20 cm³ kindliches Blut mehr, als man Spenderblut zuführt, sondern tauscht nun gleiche Mengen Blut aus. Ob bei einem erythroblastotischen Kind eine zweite Austauschtransfusion indiziert ist, hängt von dessen klinischem Befund, dem Bilirubinspiegel, dem Hämoglobinwert und der Reticulocytenzahl ab. Um der Gefahr eines Kernikterus zu begegnen, ist man bestrebt, ein Überschreiten des Bilirubinspiegels von 20 mg% durch eine weitere Austauschtransfusion zu verhindern. Auch zur Behandlung einer schweren Anämie, die oft erst in der 1.-8. Lebenswoche deutlich wird, können Austauschtransfusionen oder wiederholte kleinere einfache Transfusionen indiziert sein. Allerdings sollte man mit einer solchen Anämie-

behandlung bei mehrere Wochen alten Kindern zurückhaltend sein, da eine gewisse Anämie einen stimulierenden Einfluß auf die Blutbildung des Kindes ausübt. Auch sollte man nicht aus dem Hämoglobinwert allein die Entscheidung treffen, ob eine Nachtransfusion erforderlich ist. Man sollte vielmehr auch die Reticulocytenzahl mit berücksichtigen, die für die Aktivität des Knochenmarks einen Anhalt bietet. Besagt die Anzahl der Reticulocyten im Blutbild, daß eine gute Erythrocytenproduktion eingesetzt hat, so kann man bei einem mehrere Wochen alten Kind selbst bei einem relativ niedrigen Hämoglobingehalt oft auf eine weitere Transfusion verzichten.

ANDERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Handelt es sich um leichtere Erkrankungen, bei denen man auf eine Austauschtransfusion verzichten kann, dann genügen oft einfache kleinere Transfusionen Rh-negativen Blutes oder man kommt eventuell ganz ohne Therapie aus. Oft ist aber die Manifestation der fetalen Erythroblastose so schwer, daß selbst die Behandlung mittels Austauschtransfusion nicht ausreichend ist. Nach der heute üblichen Anwendung der Austauschtransfusion werden zwar die Heilungsaussichten der lebend geborenen Erythroblastosekinder wesentlich verbessert. Das Schicksal der Kinder hängt jedoch hauptsächlich vom Ausmaß der allgemeinen toxischen Einwirkung ab. Diese wiederum ist einerseits durch den pathologisch gesteigerten Erythrocytenzerfall, andererseits durch die Schädigung und mangelhafte Funktionstüchtigkeit hauptsächlich der Leber bedingt. Man kann durch den Blutaustausch die Anämie günstig beeinflussen, weil die Rh-negativen Spendererythrocyten gegenüber den spezifischen Rh-Antikörpern unangreifbar sind und somit länger funktionstüchtig bleiben. Durch die Austauschtransfusion kann allerdings nur vorübergehend ein Teil der Toxine entfernt werden. Bereits bestehende Organschädigungen können durch diese Behandlung nicht rückgängig gemacht werden.

So kommt neben dem Blutaustausch vor allem einer geeigneten Lebertherapie eine bedeutende Rolle zu. Neben einem

Versuch mit Leber- und Milzextraktpräparaten sei hier die bereits bei der Prophylaxe erwähnte Lebertherapie mit Cystein auch als Therapieversuch vorgeschlagen. Es sei auch an dieser Stelle hervorgehoben, daß dem Cystein eine präventiv und kurativ antinekrotische Wirkung und zudem ein neutralisierender Effekt auf die Rh-Antikörper zugeschrieben wird. Auch das hohe Entgiftungsvermögen des Cysteins kommt dem kindlichen Organismus noch zugute.

Ein weiterer Behandlungsvorschlag, der ebenfalls eine schnellere Entgiftung und Senkung des Bilirubinspiegels zum Ziel hat, sei noch erwähnt, nämlich die neben der Austauschtransfusion zusätzliche Behandlung der fetalen Erythroblastose mit Periston "N" i.v. So berichten G.MARTIUS und F.PREDIGER (1955) über Erfolge bei erythroblastotischen Kindern, die zusätzlich zur Austauschtransfusion 1-2 mal täglich $10-15 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Körpergewicht Periston "N" i.v. erhalten haben. Auf Grund ihrer klinischen Erfahrungen nehmen sie an, daß durch die nach der Periston-"N"-Injektion einsetzende überschießende Diurese mit der Entleerung eines goldgelben oft braunen Urines eine beschleunigte Bilirubinausscheidung und damit eine schnellere Eliminierung aus dem kindlichen Organismus zustande kommt und außerdem eine Beeinflussung der Antikörper durch das Periston "N" entweder auf ihre Ausscheidung oder auf ihre Wirksamkeit erfolgt.

Des weiteren kommen für die Behandlung erythroblastotischer Kinder noch kleine Gaben von Cortison in Frage, besonders wenn man sich auch in der prophylaktischen Behandlung schon während der Schwangerschaft für einen Versuch mit Cortisongaben entschieden hat.

behandlung bei mehrere Wochen alten Kindern zurückhaltend sein, da eine gewisse Anämie einen stimulierenden Einfluß auf die Blutbildung des Kindes ausübt. Auch sollte man nicht aus dem Hämoglobinwert allein die Entscheidung treffen, ob eine Nachtransfusion erforderlich ist. Man sollte vielmehr auch die Reticulocytenzahl mit berücksichtigen, die für die Aktivität des Knochenmarks einen Anhalt bietet. Besagt die Anzahl der Reticulocyten im Blutbild, daß eine gute Erythrocytenproduktion eingesetzt hat, so kann man bei einem mehrere Wochen alten Kind selbst bei einem relativ niedrigen Hämoglobingehalt oft auf eine weitere Transfusion verzichten.

ANDERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Handelt es sich um leichtere Erkrankungen, bei denen man auf eine Austauschtransfusion verzichten kann, dann genügen oft einfache kleinere Transfusionen Rh-negativen Blutes oder man kommt eventuell ganz ohne Therapie aus. Oft ist aber die Manifestation der fetalen Erythroblastose so schwer, daß selbst die Behandlung mittels Austauschtransfusion nicht ausreichend ist. Nach der heute üblichen Anwendung der Austauschtransfusion werden zwar die Heilungsaussichten der lebend geborenen Erythroblastosekinder wesentlich verbessert. Das Schicksal der Kinder hängt jedoch hauptsächlich vom Ausmaß der allgemeinen toxischen Einwirkung ab. Diese wiederum ist einerseits durch den pathologisch gesteigerten Erythrocytenzerfall, andererseits durch die Schädigung und mangelhafte Funktionstüchtigkeit hauptsächlich der Leber bedingt. Man kann durch den Blutaustausch die Anämie günstig beeinflussen, weil die Rh-negativen Spendererythrocyten gegenüber den spezifischen Rh-Antikörpern unangreifbar sind und somit länger funktionstüchtig bleiben. Durch die Austauschtransfusion kann allerdings nur vorübergehend ein Teil der Toxine entfernt werden. Bereits bestehende Organschädigungen können durch diese Behandlung nicht rückgängig gemacht werden.

So kommt neben dem Blutaustausch vor allem einer geeigneten Lebertherapie eine bedeutende Rolle zu. Neben einem

Versuch mit Leber- und Milzextraktpräparaten sei hier die bereits bei der Prophylaxe erwähnte Lebertherapie mit Cystein auch als Therapieversuch vorgeschlagen. Es sei auch an dieser Stelle hervorgehoben, daß dem Cystein eine präventiv und kurativ antinekrotische Wirkung und zudem ein neutralisierender Effekt auf die Rh-Antikörper zugeschrieben wird. Auch das hohe Entgiftungsvermögen des Cysteins kommt dem kindlichen Organismus noch zugute.

Ein weiterer Behandlungsvorschlag, der ebenfalls eine schnellere Entgiftung und Senkung des Bilirubinspiegels zum Ziel hat, sei noch erwähnt, nämlich die neben der Austauschtransfusion zusätzliche Behandlung der fetalen Erythroblastose mit Periston "N" i.v. So berichten G.MARTIUS und F.PREDIGER (1955) über Erfolge bei erythroblastotischen Kindern, die zusätzlich zur Austauschtransfusion 1-2 mal täglich $10-15 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Körpergewicht Periston "N" i.v. erhalten haben. Auf Grund ihrer klinischen Erfahrungen nehmen sie an, daß durch die nach der Periston-"N"-Injektion einsetzende überschießende Diurese mit der Entleerung eines goldgelben oft braunen Urines eine beschleunigte Bilirubinausscheidung und damit eine schnellere Eliminierung aus dem kindlichen Organismus zustande kommt und außerdem eine Beeinflussung der Antikörper durch das Periston "N" entweder auf ihre Ausscheidung oder auf ihre Wirksamkeit erfolgt.

Des weiteren kommen für die Behandlung erythroblastotischer Kinder noch kleine Gaben von Cortison in Frage, besonders wenn man sich auch in der prophylaktischen Behandlung schon während der Schwangerschaft für einen Versuch mit Cortisongaben entschieden hat.

G. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei der Durchsicht unserer Krankenblätter mit den zugehörigen Unterlagen ergab sich, daß die vorliegenden Befunde bei kritischer Beurteilung häufig keine einwandfrei gesicherte Diagnose einer fetalen Erythroblastose erlauben. Es war deshalb angebracht, aus dem Krankengut Fälle auszuwählen, deren Befunde ausschließlich für die Sensibilisierung der Mutter und eine Erythroblastose des Kindes zu sprechen schienen. Bei den übrigen Fällen sprachen die Befunde entweder nur zum Teil für eine Erythroblastose, oder sie reichten nicht aus, die Diagnose zu sichern. Diese Fälle sollen nur kurz in einer gesonderten Tabelle skizziert werden, während die ausgewählten Fälle noch etwas ausführlicher aufgezeigt und ausgewertet werden.

In der Zeit vom Januar 1949 bis März 1958 fanden sich aus einer Gesamtgeburtenszahl von	14 183 Kindern
bei	72 Kindern
(also etwa bei 0,5 % aller Neugeborenen) klinische Zeichen einer fetalen Erythroblastose. Diese 72 Kinder stammten	
von	51 Müttern ab.
Von diesen 51 wurden	30 Mütter
ausgewählt, bei denen ein Erythroblastosegeschehen als erwiesen angenommen werden konnte. Bei diesen 30 Müttern zeigten sich von 127 Schwangerschaften bei 49 Kindern klinische Zeichen einer fetalen Erythroblastose.	

Fall 1:

E.G. Geb.-Nr. 53/53; V.-grav. III.-para. 32 J.

- FA.: o.B.
 EA.: 1942 Diphtherie.
 I. 15.3.45 re., sp., ♂ 4200 g, lebt.
 II. Okt.47 Abort mens III, Abrasio.
 III. 15.3.50 re., sp., ♀ 4100 g, 1 Tag lebend, starker Ikterus.
 IV. 9.10.51 ge., sp., Wehenmittel, Kristellern, ♂ ? g, Maz.III.
 V. Rh-Inkongruenz. Mutter Blgr. A₁, MN, rh; univalente Rh-Antikörper 1:128. MTR Ø
 Vater Blgr. O, Rh.
 Progesteronprophylaxe (Pat. erhält ab 25.6.1952 durchschnittlich alle 2 Wochen 50 mg Lutocyclin i.m. und wöchentl. 10 mg Synka-Vit s.c., ferner ab der 26.Woche jeden 3.Tag 0,025 g Synpen).
 Bei der Aufnahme der Pat. am 5.1.53 sind kindl. HT. nicht feststellbar.
 12.1.53 14 Tage ante term., Rh-Inkongruenz, Toxoplasmose, ♀ 4110 g, Fetus mort., re. Schädellage, Hydrops fetus.
 Blutung bei liegender Placenta adhaerens, Scheidenriß. Blasensprengung, medikamentöse Einleitung, Dammschutz, manuelle Lösung, 3 x 3 VE Orasthin, 1 ccm Neogynergen, Cervixrevision, Uterus-Cervix-Scheidentamponade, Scheidennaht, Infusion, Hostamycin, Eisblase. Sang. 1200 g. Placenta 1000 g. MTR Ø.
 Patholog.: Reife mazerierte ♀ Totgeburt. Hepatosplenomegalie mit Kapillarfibrosis der Leber. Subikterus der Leber. Hydrops der Haut. Keine Mißbildungen der inneren Organe. Hydrops congenitus. - Placenta 1 kg schwer, die einzelnen Cotyledonen sind sehr groß und blaß rosa. Die Nabelschnur ist stark ödematös.
 Mikroskop. Befund: Mehrere Zotten sind ödematös aufgequollen, im allgemeinen sind sie sehr voluminös mit engen intervillösen Räumen. An manchen Stellen findet man ferner regressive Veränderungen, die wohl postmortal bedingt sein können.
 Diagnose: Der histolog. Befund entspricht im allgemeinen dem bei einem Hydrops fetus gefundenen Veränderungen.
 Hydrops fetus et placentae. Diagnose Erythroblastose.

Fall 2:

K.H. Geb.-Nr. 46/205; 48/80; 51/VI; 52/720; 54/I; 54/1057.

- FA.: Vater mit 53 J. an Lungen-Tbc. gest.
 Mutter mit 38 J. an Herzinsuffizienz gest.
 EA.: Masern, Okt.1943 Gonorrhoe. Myocardschaden.
 I. 6.1.39 Frühgeburt mens VII, sp., ♂ 1600 g, vorzeitiger Blasensprung, 12 J. lebend.
 II. 26.8.43 re., sp., ♀ 3900 g, lebt.
 III. 18.4.46 4 Wochen post term., sp., ♀ 3500 g, lebt.

- IV. 26.1.48 4 Wochen ante term., sp., ♂ über 3000 g, nach 2 Jahren gest.
- V. Mai 49, Frühgeburt mens VII-VIII, Fetus mortuus. Diese Kinder stammten von verschiedenen Vätern. 1950 heiratete die Pat.-
- VI. 11.5.51 6 Wochen ante term., seit dem 6. Monat keine Kindsbewegungen mehr, ♂ 800 g, 33 cm, Fetus mortuus, Maz. II⁰.
- VII. Ab 23.1.52 bei einem Titer univalenter Rh-Antikörper im Serum der Mutter von 1:256 Beginn mit einer Progesteron-Prophylaxe (alle 3 Wochen 50 mg Lutocyclin, 10 mg Synka-Vit wöchentl. und jeden 2. Tag 1 Tabl. Pro-luton C).
- 13.7.52 7 Wochen ante term., frühzeitiger Blasen-sprung, kindl. HT nicht nachweisbar, li. reine Steiß-lage, ♂ 2250 g, 44 cm, Hydrops fetus, blaß-weiß, Maz. I⁰† Hydramnion, Nabelschnurvorfall, Sanguinatio ante partum (i.d. Eröffnungsperiode). - Spasmalgin, Herunterholen bd. Füße (Blutung kam nicht zum Still-stand), Anschlingen, 600 g Belastung, Bracht'sche Manualhilfe, 3 VE Orasthin i.v., Neogynergen. Sang. 420 g. - Placenta 1600 g, Hydrops placentae. Mutter Blgr. A₁, rh MTR Ø. Vater O, Rh.
- VIII. Pat. war Aug./Sept. 53 in klin. Behandlung wegen Perniciosaverdacht, Herzbeschwerden und Fluor. Besonderheiten bei der Aufnahme: Grav. mens VII, Rh-Inkompatibilität, Herzvitium (Myocardschaden u. Coronarinsuffizienz), Verdacht auf Schwangerschaftsper-niciosa, seit 8 Wochen keine Kindsbewegungen. 13.1.54 Pat. kommt 2 1/2 Mon. ante term. ohne Wehen mit stehen-der Blase und leichter Sanguinatio ex utero, ohne kindl. HT. zur Aufnahme. Nach medikamentöser Einlei-tung gute Wehen, Sprengung der in der Vulva sichtba-ren Fruchtblase. Ausstoßung der Frucht in toto, 22 cm lang. - Schwere atonische Nachblutung. - Kunsthilfe: med. Einleitung, Orasthin, Thymophysin, Neogynergen, Aortenkompressorium, Nachtastung, heiße Uterusspülung, Cervixrevision, Tamponade, Subsidon-Infusion, Blut-transfusion, Hostamycin, Clauden, Stryphnon, Synpen, Haemodal, Vit. C, Calcium, erneute Tamponade, T-Verband, Effertil. Eisblase. Sang. 1000 g.
- IX. 35 J. IX.-grav., VI.-para. Aufnahme am 31.10.54: Beine abds. angeschwollen, Varizen, Myocardschaden. Ery 3,22 Mill. MTR Ø
- Grav. mens VII. Seit 8 Tagen keine Kindsbewegungen, seit 1 Tag leichte Blutungen. Kindl. HT nicht zu hören. 7.11.54: Abdom. EKG negativ. Reichlich braunrotes Fruchtwasser. Spontanpartus aus re. unvollkommener Steißfußlage, ♂ 38 cm, mazerierte Totgeburt. Hydrops fetus et placentae. Placenta nicht sicher vollständig, Nachtastung, Gewicht 1050 g, stark zerklüftet, Zeichen der vorzeitigen Lösung. - Sang. 600 g; mit der Placen-ta entleeren sich noch 600 g = insges. 1200 g. Placen-ta mikroskop.: ältere Erythroblastoseplacenta mit ty-pischen histolog. Merkmalen. - Kunsthilfe: Spasmalgin,

Nachtastung, heiße Uterusspülung, Uterotonica, manuelle Uterusüberwachung, feuchte Uterus-Scheidentampnade. Hostamycin. Eisblase, T-Verband, Infusion, Transfusion.

Fall 3:

A.G. Geb.-Nr. 57/369; 28 J. IV.grav., III.-para.

FA.: Vater 69 J. Magenulcus, Apoplex.

EA.: o.B.

I. 1950 re., sp., ♂ 4000 g, lebt.

II. 1952 re., sp., ♀ 3500 g, lebt.

III. 1956 re., sp., ♂ 2500 g, 3 Tage lebend, gest. mit den Erscheinungen einer starken Gelbsucht.

IV. Seit 9.3.57 keine Kindsbewegungen!

Fetales EKG (12.3.57) negativ; Mutter: Hb 53 % WaR Ø.

Gerichtsmedizin: 14.3.57:

Frau A.G. A₁ cde/cde, kell-neg.

Das Serum von Frau G. wurde auf dem Rhesognosten ausgetestet. Es reagierte mit Blutkörperchen der Rh-Untergruppen R₁ (CDe/C-e) und R₂r (cDe/c-e) positiv, mit rr (cde/cde) und eigenen Blutkörperchen dagegen negativ. Das gleiche Ergebnis wurde auch mit dem indirekten Coombs-Test erzielt.

Herr G. (5.4.57): A₂ CDe/C-e, kell-neg., p-neg.

Mütterliches Hb bei der Wiederaufnahme am 11.3.: 65 % (Pat. erhielt in der Zwischenzeit Eisenpräparate)

D-Antikörper inkomplett 1:16, komplett Ø, indirekter Coombs-Test +++.

30.3.57 3 Wochen ante term., vorzeitiger Blasensprung, Rh-Inkompatibilität.

♂ 2760 g, 49 cm, Kind tot, Maz. II.⁰, Hydrops congenitus. Fruchtwasser braun-grün, mekoniumhaltig. Methergin, Dammschutz. Sang. 250 g. Placenta 540 g.

Fall 4:

E.H. Geb.Nr. 56/1293; 32 J. V.-grav., IV.-para

FA.: Vater 59 J. Lungen-Tbc.

EA.: Masern, 1939 Appendektomie, 1950 "Eierstocksentzündung". Seit 1953 Herzbeschwerden; 1953 während der Schwangerschaft Nierenbeckenentzündung.

I. 1950 re., sp., ♀ 3500 g, lebt.

II. 1952 re., sp., ♂R III? ♂ 3550 g, lebt, bekam Austauschtransfusion (Univ.-Frauenklinik Marburg).

III. 1953 re., sp., ♂ mazeriert, totgeboren.

IV. 1954 frühzeitig, eingeleitet mens VII, ♀ mazeriert, totgeboren.

Bei Nr. III (1953) und Nr. IV (1954) jeweils manuelle Placentallösung.

V. Schwangerenberatung Juni 1956: große Portioektomie. (Diese bestand auch noch bei einer Untersuchung am 3.1.57).

Sonstiger Befund der Mutter: Haut schlecht durchblutet,

ödematös (Abdomen, bd. U'schenkeln). RR 140/105.
 Urin: Eiweiß stark vorhanden. Rest-N 34,79 mg%. Xanthoprotein 16,3. Nephropathie. Mutter Blgr. A, rh (6.11.56).

Inkomplette Rh-Antikörper am 7.11.56 1:4

Komplette Rh-Antikörper 7.11.56 1:1

Am 17.11.56: Inkomplette Antikörper 1:1

Komplette Antikörper Ø

Zunehmende subjektive Beschwerden: Erbrechen, Herzbeschwerden.

Am 19.11.56: Pat. verspürt kein kindl. Leben mehr, HT nicht nachweisbar, fetales EKG Ø.

Da seit dem 8.11.56 (-?!) keine kindl. HT mehr nachweisbar waren u. das fetale EKG negativ ausfiel, leiteten wir am 20.11.56 die Geburt durch hohe Blasen-sprengung ein. 20.11.56 fragl. Geburtstermin (mens VII/VIII), Rh-Inkongruenz, Hydramnion, intrauteriner Fruchttod.

o 2750 g, 46 cm, Totgeburt, Hydrops fetus et placenta. Placenta 2100 g, zerklüftet, vereinzelt Infarkte. Hydrops placenta et funiculi umbilicalis.

Starke Blutung p.p. bei liegender Placenta (500 g), Entschluß zur manuellen Lösung. Zuerst Versuch, durch Credé in Chloräthyl-Äther zu exprimieren (konnte aber nur unvollständig entfernt werden). Nachtastung mit Cervixrevision ergibt normale Verhältnisse. - Trilen, Dammschutz, Orasthin i.m., heiße Uterusspülung, 3 VE Orasthin i.v., Methergin, Hostamycin.

Patholog.: o Totgeburt mit starker Mazeration der äußeren Haut. Starke kadaveröse Veränderungen der parenchymatösen Organe. Hydrops der Bauchhöhle (200 ccm), der Pleurahöhlen (300 ccm) und des Herzbeutels. - Nachweis der klinisch gesicherten Erythroblastose histologisch nicht mehr möglich. Keine Mißbildungen erkennbar. - Im Wochenbett erhielt Pat. eine Transfusion (Hb 48 %). RR, Urin, Serumlabilitätsproben ergaben normale Befunde.

Bei der Entlassung Hb 74 %, Rest-N 34,7.

Fall 5:

H.S. Geb.-Nr. 53/97, 30 J., VI.-grav., II.-para.

FA.: Vater 58 J. Apoplexie gest.

EA.: Masern; Menarche mit 17 J., seitdem unregelmäßig alle 5-7 Wochen, 8 Tage lang.

I. März 1946 Abort mens III.

II. Jan. 1947 re., Steißlage, o 3250 g, lebt.

III. Okt. 1948 re., o 3780 g, lebt.

IV. Nov. 1949 Abort mens II.

V. Nov. 1951 Abort mens III-IV.

VI. 23.1.53 (7 Wochen nach Beginn der Gravidität rötlicher Ausfluß).

o 3320 g, 51/52 cm, mekoniumhaltiges Fruchtwasser, Uterus arcuatus, DR I.^o

Verdacht auf Hydrops. Placenta nicht sicher vollständig, Nachtastung, heiße Uterusspülung, Orasthin, Neogynergen, Naht des DR I.

Kind: Lobesym, Trachealkatheter, kalte Güsse (atmet schwach). Verdacht auf Hydrops, Hautfarbe fahl.

Blgr. A, Rh;

Mutter: Blgr. A, rh.

Placenta (nicht sicher vollst.) 1000 g, stark zerklüftet. Eihäute nicht vollständig, Nachtastung ergibt Eihautreste. Verlegung in die Univ.-Kinderklinik: Der Säugling wurde, etwa 9½ Std. nach der Geburt, in moribundem Zustand überwiesen. Es bestand schon Schnappatmung. Petechiale Blutungen im Gesicht u. beginnend auch am Stamm, Lidödeme. Es war ein deutlicher Tumor im Abdomen tastbar, der fast bis ins kleine Becken reichte. Ob es sich um die Milz oder um Milz u. Leber handelte, war bei der ersten flüchtigen Untersuchung nicht feststellbar. Nach Bestimmung der Blutgruppe, nochmaliger Kontrolle des Hbs (33 %) und Anfertigung des Ausstrichs wurde sofort eine Bluttransfusion vorbereitet. Leider kam das Kind, das sich anfänglich unter Sauerstoff u. Kreislaufmitteln etwas erholt hatte, noch vor Durchführung der Transfusion ad exitum.

"Es dürfte demnach kein Zweifel daran bestehen, daß es sich um das Krankheitsbild einer Erythroblastose gehandelt hat."

Patholog.: Erythroblastose mit Blässe und mäßigem Hydrops sämtlicher Organe. Ergüsse in Bauchhöhle, Brusthöhle u. Herzbeutel. Unvollständige Beatmung der Lungen mit ausgedehnten Atelektasen der Unterlappen. Erhebliche Lebervergrößerung mit zahlreichen Blutbildungsherden u. mäßiger Hämosiderose. Erdige Pigmentconcremente der Gallenblase. Chronischer Milztumor mit geringer Hämosiderose. Hyperplasie der Nebennieren. Blutungen in die Schleimhäute des Magens u. der Harnblase, sowie unter der Galea. Blutung in die weichen Hirnhäute im Bereich des linken Stirnlappens.

Fall 6:

R.J. Geb.-Nr. 57/1293, 32 J., IV.-grav., III.-para.

FA.: Vater mit 36 J. gest., Silikose.

EA.: Masern, Tonsillitiden; seit 1950 angebl. Nierenbeckenentzündung; 1955 Appendektomie.

I. 1950 ad term., sp., ♂ 3250 g, lebt.

II. 1953 mens VIII, sp., ♀ 5000 g, tot, Hydrops congenitus.

III. 1955 mens VIII, Steißlage, ♀ 2250 g, lebend geboren, nach 15 Min. gest.; Sektionsbefund: Frühgeburt, fetale Erythroblastose mit Hydrops congenitus und leichtem Ikterus.

IV. Jetzige Schwangerschaft: Übelkeit bis zum 6.Mon.; Obstipation in den letzten Tagen. Angeblich seit 4 Wochen Herzstechen beim Cehen.

Schwangerenberatung: 11.7.57: 125 mg Depot-Proluton; 2 x tgl. 1 Tbl. Styptobion. Keine D-Antikörper nachweisbar, Coombs-Test Ø. Listeriose: 1:320 ±. WaR Ø. Am 13.8.57: inkomplette D-Antikörper 1:32, Coombs-Test ++. Therapie: zusätzlich Prosplen 3 x 2 Tbl. Am 6.9.57: inkomplette D-Antikörper 1:128 ±, Coombs-Test +++. Listeriose: 1:2560 ±. Achromycinstoß 15,0 Tagesdosis. Am 3.10. u. 21.10.57: Listeriose: 1:320 ± (- inzwischen antibiotisch behandelt!).

Am 30.10.57: inkomplette D-Antikörper 1:32 ±.

Am 22.11.57: inkomplette D-Antikörper 1:32.

Am 2.12.57: inkomplette D-Antikörper 1:1024.

Am 3.12.57: Kontrolle mit anderem Testblut: 1:1024.

Stat. Aufnahme der Pat. am 2.12.57: Befund: Hb 75 %;

Übgen +/+; Varizen li. U'schenkel; Systolicum über allen Ostien, besonders Herzbasis; P₂'.

Pat. erhält ab 3.12.57 tgl. 20 mg Decortin u. tgl.

400 mg Achromycin. Am 4.12.57: inkomplette D-Antikörper 1:1024. Am 6.12.57: 300 mg Achromycin und 15 mg

Decortin ante partum; 100 mg Achromycin und 30 mg

Decortin post partum.

Partus am 6.12.57 4 Wochen ante term., sp., hohe Blasensprengung, 1 VE Orasthin i.m., Rh-Inkongruenz, hoher Antikörpertiter, Verdacht auf Listeriose.

Mutter Blgr. B, rh (Antikörpertiter u. Coombs-Test s.o.)

Vater Blgr. O, Rh.

Kind Blgr. B; Coombs-Test +++. Kind o 3000 g, 50 cm, oligopnoisch, unreif, leichter

Hydrops; Trachealkatheter, Sauerstoffatmung, sofortige Verlegung in die Kinderklinik. Sang. 200 g. Placenta 900 g. Fruchtwasser reichlich.

Kinderklinik: Das Kind wurde wenige Min. nach der Geburt mit der Diagnose hämolytisches Syndrom beim Neugeborenen in einem schlechten Zustand in die Kinderklinik verlegt. Es war blaß-grau und leicht cyanotisch, die Atmung war unregelmäßig und oberflächlich. Ein mäßiger universaler Hydrops lag vor. Der Coombs-Test war sehr stark positiv, es lag die Blgr. B vor. Im Rh-System konnte mit dem Anti-D, Anti-CD, Anti-DE-Serum kein Rh-Merkmal aufgefunden werden, sodaß man das Neugeborene als cde/cde hätte bezeichnen müssen. Man mußte aber im Gegenteil annehmen, daß CDE vorliegt und nur die starke Beladung mit Antikörpern an den Erythrocyten den Nachweis von CDE verhinderte.

Es lag eine erhebliche Anämie vor: Hb 46 %; 2,0 Mill. Ery; von den roten Zellelementen waren fast 70 % Erythroblasten verschiedenster Reifegrade bis zu den basophilen Erythroblasten vorhanden. Die kernlosen Erythrocyten waren dabei von starker Anisocytose und relativ hämoglobinarm. Im Nabelschnurblut betrug der Bilirubinspiegel 3,4 mg%, ausschließlich indir. Bilirubin.

Rund 2 Std. später, nachdem das Spenderblut zur Verfügung stand, wurde mit insges. 1100 ccm Frischblut (B, cde/cde) die Austauschtransfusion durch die Nabelvene vorgenommen. Der AZ besserte sich während des

Vorgangs etwas, der Eingriff selbst wurde gut überstanden. Das Neugeb. wurde in einen Inkubator gebracht, die Sauerstoffzufuhr erhöht u. im Laufe von Stunden besserte sich dann der AZ, die Farbe wurde rosig. Es fiel auf, daß die Kleine wiederholt schrill aufschrie und alle 4 Extremitäten ruckartig von sich streckte. Am 2. Lebenstag war das Neugeb. leicht ikterisch, die Haut hatte einen etwas schmutzig grünlichen Farbton. Am 3. Lebenstage nahm der Ikterus zu, die Kleine zeigte öfters Zuckungen und schrie schrill auf. Es wurde die Frage einer erneuten Austauschtransfusion diskutiert, da bei der stark vergrößerten u. sicher geschädigten Leber mit einer Eliminationsstörung des Bilirubins gerechnet werden mußte. In der Nacht vom 3./4. Lebenstag verschlechterte sich dann der AZ sehr akut, das Neugeborene verstarb am 9.12.57 unter den Zeichen einer Atem- u. Kreislaufstörung.

Die Obduktion ergab: Erythroblastose mit starkem allgeme. Ikterus und mit deutlichem Kernikterus in den Stammganglien beider Seiten. Sehr ausgedehnte Blutbildungsherde in der Leber. Massive Hämosiderose der Leber. Vergrößerung der Milz. Einzelne kleine Blutungen subpleural sowie in die Schleimhaut des Nierenbeckens. Geringe Dilatation des rechten Herzventrikels. Keine inneren u. äußeren Mißbildungen. Grundleiden und Todesursache: fetale Erythroblastose. -

"Es besteht die Möglichkeit, daß eine Summation von Schäden den letalen Ausgang bedingt hat. Einmal die zu schwere Blutzerstörung beim Feten, die so aufgetretene Hämosiderose, die konsekutive enorme Blutneubildung mit bestimmt ausgedehnten Blutbildungsherden in Leber, Milz u. wahrscheinlich auch Lunge, die wahrscheinlich zu einer Beeinträchtigung der Funktion dieser Organe geführt haben, die fetale Hypoxie und die wenn auch vorerst noch nicht so starke Hyperbilirubinämie. Es ist unwahrscheinlich, daß eine noch zeitigere als der für den 4.-5. Lebenstag geplante erneute Austauschtransfusion eine einschneidende Besserung der Situation herbeigeführt hätte." -

Fall 7:

M.P. Geb.-Nr. 49/127; 52/652

FA.: o.B.

EA.: Menarche mit 14 J., seitdem regelmäßig alle 35 Tage, 7 Tage dauernd (Blutverlust stark), 1937 Tbc.

I. 6.2.49 re., sp., ♀ 4800 g, lebt; Blutung p.p. 2500⁺g (Atonie, Bluttransfusion).

II. Anfang Oktober 1951 wurden im Serum der Pat. Rh-Antikörper 1:128 festgestellt. Daraufhin Prophylaxeversuch mit Lutocyclin und Synka-Vit.

27 J. II.-grav., I.-para.

Übelkeit, Erbrechen vom 4.-7. Mon. Chronische Cystitis. 2 x geringe Pseudomenstruationen nach der normalen Periode (15.8.51) innerhalb 5½ Wochen, Dauer je-

weils 2 Tage - fraglicher Geburtstermin (3 Woch. post term.), Rh-Inkongruenz.
 Mutter Blgr. 0, rh; blockierende Antikörper Titer 1:128.
 Vater Blgr. A₁, Rh.
 Hydramnion. MTR Ø.
 3 x medikamentöse Geburtseinleitung, Wehenmittel, künstl. Blasenprengung.
 22.6.52 ♂ 3500 g, 52/52 cm, livide verfärbt, z.T. fahl aussehend, atmet unregelmäßig (schnappt). Nabelschnur 1 x lose um den Hals. Febris sub partum. Exitus letalis nach 10 Min. Atonie, Gesamtsanguis 1600 g.
 10 VE Orasthin i.v. (2 x 5 VE) prophylaktisch, Aortenkompressorium, Episiotomie - Naht, 500 ccm Subsido, 500 ccm Bluttransfusion, Neogynergen, Herz- u. Kreislaufmittel, Penicillin, T-Verband, Eisblase, Cervixrevision, Tamponade, manuelle Uterusüberwachung.
 Kind: Lobesym, Bad, Guß, künstl. Atmung, O₂-Zufuhr.
 Klinische Diagnose: Hydrops fetus et placentae.
 Patholog.: Anatom. Diagnose: Nicht ganz reifes ♂ Kind. Kongenitale Erythroblastose mit leichtem Hydrops congenitus. Milz- u. Lebertumor; geringfügiger Leberikterus, Milzruptur mit intraperitonealer Blutung.
 Placenta 1500 g
 Die Cotylädonen sind sehr plump u. graugelblich.
 Mikroskop. sieht man aufgetriebene Chorionzotten mit schmalen Zwischenzottenräumen. Das Zottengewebe zeigt eine leichte Wucherungstendenz. An manchen Stellen ist das Chorionepithel nicht vorhanden u. die epithellosen Stellen enthalten eine Fibrinauflagerung. Diagnose: Placenta bei Hydrops foetus et placentae.
 (Mutter am 4.Wochenbett-Tag Lochienstauung. Hb 35 %; am 6.Tag Bluttransfusion 500 ccm, Hb 46 %; am 9.Tage 2.Transfusion, Hb 55 %. Entlassung am 12.Tage p.p.). -

Fall 8:

I.H. Geb.-Nr. 55/741; 29 J. IV.-grav., III.-para.

FA.: o.B.
 FA.: Masern, Mumps. Menarche mit 16 J.
 I. 1949 re., sp., Episiotomie, ♂ 4750 g, lebt.
 II. 1953 re., sp., ♂ 3500 g, 2 Tage gelebt.
 III. 1954 4 Wochen ante term., sp., ♂ 3000 g, tot.
 IV. Aufnahmebefund: sehr starke Knöchel- u. Prätibial-ödeme. Rh-Inkongruenz. 5 Wochen ante term. Vorzeitiger Blasenprung. Hydramnion? Gemini?
 Nephropathie mit Albuminurie u. starken Knöchelödem.
 Mutter Blgr. 0, cde/cde, K +.
 Vater Blgr. 0, CDe/c-E, k -.
 16.7.55 Hydramnion - excessiv dicker Bauch, Nephropathie, vorzeitiger Blasensprung. ♂ 3510 g, 44 cm, Hydrops fetus et placentae. Kind lebensunfähig. Placenta unvollständig, 1640 g, Nachtastung: etwa gänseei-großer Placentarest, Dammschutz, 3 VE Orasthin i.v., 1 Amp. Methergin i.m., manuelle Nachtastung, Eisblase. Digitales Einhaken in der Achselhöhle u. Rotation der

Schulter vom queren in den geraden Durchmesser u.z.T. Kristellern.

Kind: 1 Amp. Lobelin, Sauerstoff, künstl. Atmung.

Sang. 200 g.

Beim Kind war Herzschlag vorhanden, es zeigte vereinzelte Schnappatmung.

Pathologie: Congenitaler Hydrops bei fetaler Erythroblastose mit größeren Blutbildungsherden in der Leber u. in den Nieren. Milztumor. Reichliche unreife Blutzellen intravasal, besonders nachgewiesen in Lunge u. Herzmuskel. - Geringe Fruchtwasseraspiration. Fetale Atelektase der Lungen. Streifenförmige Herzmuskelverfettung u. vakuolige Degeneration.

Grundleiden: Hydrops congenitus.

Todesursache: Intrauterine Asphyxie. -

Pat. verließ gegen Revers am 10. Tag p.p. die Klinik. Die Nephropathie war völlig abgeklungen, jedoch bestand noch eine Involutio uteri - Th.: Tenosin. -

Fall 9:

L.S. Geb.-Nr. 57/613, 27 J, III.-grav., II.-para.

FA.: o.B.

EA.: Masern, Keuchhusten, 1956 Tonsillektomie, Fluor, jetzt auch zeitweise praetibiale Ödeme.

I. 1951 re., sp., ♂ 3250 g, lebt.

II. 1955 re., sp., ♀ 2750 g, nach 8 Tagen an Icterus gravis gest.

III. Am 27.3.57 inkomplette D-Antikörper 1:16

indirekter Coombs-Test ++

Prophylaxeversuch: alle 2 Wochen 125 mg Proluton-Depot, 2 x wöchentlich 1 Tbl. Synpen, 1 x wöchentl. 10 mg Conakion.

Am 10.4.57 inkomplette Antikörper 1:8

indirekter Coombs-Test +

Am 8.5.57 inkomplette Antikörper 1:2, kompl. Ø.

Pat. spürte am 19.4.57 Ziehen u. fährt daraufhin nach Würzburg in die Klinik.

Indirekter Coombs-Test +++.

Pat. erhält am 20.4. Spasmalgin, keine Wehen. Am 21.4.

Entlassung. Wiederaufnahme am 30.5.57: seit 29.5. wenig Kindsbewegungen, keine kindl. HT, foetales EKG Ø.

Mutter Blgr. A₁, M / C-, D-, E-, c+ also wahrscheinlich rr (cde/C⁻-), Kell-, P+, Duffy -.

Vater Blgr. O, N / C+, D+, E-, c- also wahrscheinlich R₁r (CDe/c--), Kell -, P+, Duffy +.

30.5.57 3 Wochen ante term., Blasensprengung (bräunlich verfärbtes Fruchtwasser), Rh-Inkongruenz.

♂ 3330 g 51 cm, Zeichen eines mäßigen Hydrops fetus, Maz. II. ♂ Hydrops fetus et placentae. Placenta 1100 g, hydropisch verändert, Nabelschnursulze reichlich.

Sang. 100 g.

Trilen, 1,5 VE Orasthin i.m., Dammschutz.

Fall 10:

E.Z. Geb.Nr. 50/1056, 52/469.

- FA.: Vater 48 J. an Peritonitis, Pleuritis gest.
Mutter 43 J. an Lungen-Tbc. gest., 1 Bruder an Lungen-
Tbc. gest., ein Bruder gesund, Ehemann 32 J. Lungen-
Tbc., Pneu bds.
- EA.: Masern, Keuchhusten, Mumps, 1932 Pneumonie, 1935-38
Tbc. Oleothorax li. seit 1940, re. Pneumolyse.
- I. 19.12.42 Aschaffenburg, 12 Tage ante term., sp.,
3000 g, Kind tot durch Nabelschnurknoten.
- II. Ende Okt. 46 Fehlgeburt mens III.
- III. 17.10.50 (Mutter 1948 wegen der Lungen-Tbc. 3 Mon.
Heilverfahren, z.Zt. keine Beschwerden):
re., ♀ 2950 g, 49/50 cm, sp., Placenta 650 g. Kind am
18.10.50 spätnachmittags ikterische Verfärbung, Leber
u. Milz nicht wesentlich vergrößert (etwa 1 QF). Leuko
44800; Hb 70 %; Ery 2·420000; FI. 1,7.
Lympho 38 %; Eo 2 %;
Jugendl. 2 %; Mono 3 %;
Stabk. 2 %; Lymphoblasten 7 %.
Segm. 40 %; Plasmazellen 5 %.
Auf 100 Zellen 86 Erythroblasten.
19.10.50: am Morgen sehr starker Ikterus, starke Ver-
größerung von Leber u. Milz (gut 2 QF), Bradycardie.
Urin: opal; Sed.: Leuko u. Ery vereinzelt; Bilirubin +.
Mutter rh Kind Rh Vater Rh.
Antikörper-Titer: 1:4 (univalente Antikörper), 24 Std.
nach der Geburt bereits starker Ikterus, Absinken des
Hb's in wenigen Tagen auf 42 %, 157 Erythroblasten
auf 100 weiße Zellen sicherten die Diagnose Morbus
haemolyticus neonatorum - Verlegung in die Kinder-
klinik.
Unter der Behandlung (25.10. Rh-Hapten Serag 5 ccm
i.m.; 26. u. 27.10. je 2,5 ccm. Bei der Aufnahme 2 ccm
Human-Globulin, 1 ccm Antistin, 1 ccm Synkavit. Am
20.10. Penicillin, Sympatol, am 26.10. 1 ccm Antistin,
ab 20.11. Supronal 6 x 1/2 Tbl., 27. u. 28.11. je 3 x
1/2 Tbl.) stieg der Hb-Gehalt ab 12. Lebenstag langsam
an u. betrug bei der Entlassung 73 %. Die Ery-Zahl
stieg von 1,8 auf 4,0 Mill. an. Die anfängliche Ge-
wichtsabnahme auf 2400 g machte Plasmainfusionen nö-
tig. Eine Pyurie, die mit Supronal behandelt wurde,
störte später nochmals das Gedeihen. Bei der Entlas-
sung kein krankhafter Befund mehr, Blut- u. Urinunter-
suchungen o.B., Gewicht 4040 g (entl. am 13.1.51). -
- IV. 35 J. IV. grav., II para.
5.5.52 re., sp., ♂ 3500 g, 54 cm, Foetus mortuus
Maz. I. - Seit 1.5. keine Kindsbewegungen, seit 2.5.
keine HT hörbar; Vor- u. Nachwasser gemischt mit etwas
Blut, stinkend. Placenta 700 g, zerklüftet, blaß.
MTR Ø.
Patholog.: Mazerierter, reifer ♂ Föt. Diffuse Blut-
farbstoffdurchtränkung, aller Gewebe. Leichte Vergrö-
ßerung der Milz. Keine Mißbildung. Kein Hydrops. -
Bericht vom 13.5. an den Hausarzt: "Der Sektionsbe-

fund bestätigte die Diagnose: Erythroblastose." -
Mutter Blgr. O, rh.

Fall 11:

E.D. Geb.-Nr. 55/13, 56/48, 354/2 J., III.-grav, II.-para.

FA.u.EA.: o.B.

I. 9.6.53 3 Wochen ante term., ♂ 3030 g, lebt.

II. 23.1.55 8 Tage ante term., ♂ 3170 g, 50 cm, bei der Geburt lebensfrisch, reif. Placenta 400 g. Seit dem 2.Lebenstag zunehmender Icterus gravis.

Mutter Blgr. A, rh.

Kind Blgr. A, Rh; Coombs-Test +.

Das Kind wurde am 4.Lebenstag wegen Icterus gravis in die Kinderklinik verlegt, wo sofort nach der Aufnahme eine Austauschtransfusion durchgeführt wurde. Außerdem Antihistaminmedikation und Supracillin. Trotzdem trat am 5.Lebenstag unter akutem Versagen der zentralen Funktionen der Tod ein.

III. Am 3.9.55 univalente Rh-Antikörper in Spuren nachweisbar.

Am 20.10.55 univalente Rh-Antikörper 1:4.

Am 19.1.56 univalente Rh-Antikörper 1:32.

12.3.56 Gemini, 3 Wochen ante term., vorzeitiger Blasenprung. Dichoriaten, Diamnioten, sp.,

1.) ♂ 2540 g, 46/47 cm, Blgr. A, Rh; Coombs-Test positiv

2.) ♀ 2250 g, 44/45 cm, Blgr. A, Rh; Coombs-Test positiv.

Beide Kinder p.p. lebensfrisch, unreif.

Commissurriß, Naht. 3 VE Orasthin i.v. Sang. 50 g, Placenta ca. 800 g, etwas zerklüftet.

2 Stunden p.p. Verlegung in die Kinderklinik.

Das ♂ Neugeborene war in relativ gutem AZ, das Hautkolorit war etwas blaß, ein ganz leichter Ikterus der Haut u. Schleimhäute war schon vorhanden. An den Extremitäten fanden sich leichte Ödeme, sonst war das Kind unauffällig. Die Leber war etwa 2 cm unterm Rippenbogen in der Medioclavicularlinie tastbar, die Milz bei tiefer Palpation eben unterm Rippenbogen palpabel. Abdomen etwas gespannt. Im Blutbild fand sich eine ganz geringe Anämisierung, die roten Vorstufen waren mit 35 auf 100 weiße Zellen deutlich vermehrt. Es war außerdem eine Leukocytose mit Linksverschiebung feststellbar. Die Reticulocytenzahl war deutlich vermehrt.

Mutter Blgr. A, cde/cde kell-neg., P-pos.

Vater Blgr. O¹ CDe/c-e kell-neg., p-neg.

Die Rh-Faktoren bei den Kindern waren nicht bestimmbar, da der direkte Coombs-Test stark positiv war. Im Serum der Mutter wurden Antikörper gegen Blutkörperchen der Rh-Untergruppe des Vaters (CDe/c-e) gefunden. Das Bilirubin betrug beim ♂ Neugeb. im Alter von wenigen Lebensstunden schon 9,90 mg%, nur indir. Bilirubin. Es wurde eine Austauschtransfusion (A₁, rh) von 700 ccm durch die Nabelvene durchgeführt (gleichzeitig Gabe von

Calcium und geringen Mengen von Heparin). Das Bilirubin war nach dem Eingriff, der gut vertragen wurde, auf 4,50 mg% abgesunken. Außerdem wurde Supracillin gegeben. Wegen deutlicher Anämisierung wurde am nächsten Tage nochmals eine kleine Menge Blut (A, rh) verabreicht. Das Bilirubin stieg am 4. Lebenstag auf 29 mg% an. Es wurden mehrere Periston-N- u. Plasmainfusionen durchgeführt, außerdem Prednison per os gegeben. Der Hautikterus war deutlich ausgeprägt und klang nur sehr langsam ab. Auch in der Folgezeit machte das Kind relativ noch große Schwierigkeiten, deutlich war noch eine Leberschwellung tastbar. Mehrere kleinere Infusionen von Humanserum u. Elektrolytlösungen, außerdem mehrmals kleinere Mengen Blut (A, Rh) wurden gegeben, da eine deutliche Anämisierung eingetreten war. Das Kind war sehr lange ikterisch, im Alter von 1 1/2 Mon. waren immer noch 4,23 mg% Bilirubin im Serum nachweisbar, ein Teil davon war direktes Bilirubin, sodaß bei entsprechenden Urinbefunden mit Bilirubin und leichter Urobilinogenausscheidung an eine geringgradige Hepatopathie gedacht werden mußte. Am 27.4.56 Entlassung in gutem AZ mit einem Hb-Gehalt von 63 %.

Auch bei dem o. Neugeb. war der AZ bei der Aufnahme relativ gut, daß Hautkolorit war annähernd das eines gesunden neugeborenen Kindes. Ein ganz geringer Hautikterus war bereits vorhanden, das Bilirubin betrug bereits 8,72 mg%. Anämisiert war das Kind nicht stärker. Im Differentialausstrich fanden sich vermehrte rote Vorstufen, außerdem eine Leukocytose mit Linksverschiebung. Die Reticulocyten waren deutlich vermehrt. Austauschtransfusion durch die Nabelvene von 300 ccm (A₁, rh) wurde durchgeführt. Der Bilirubinwert war danach deutlich abgesunken. Am folgenden Tage war er auf 24,48 mg% angestiegen, sodaß nochmals eine Austauschtransfusion von 620 ccm Blut (A₁, rh) durchgeführt wurde. Der Eingriff wurde gut vertragen, das Bilirubin stieg doch noch etwas an u. betrug am 4. Lebenstage 20,68 mg%. Es wurden mehrere Infusionen von Periston-N durchgeführt u. außerdem Prednison per os verabreicht. Der Ikterus des Kindes verschwand dann relativ rasch. Eine doch deutlichere Anämisierung wurde festgestellt, es wurden mehrere kleine Bluttransfusionen (A, Rh) ausgeführt und das Kind am 27.4.56 in gutem AZ entlassen. Der Hb-Gehalt betrug jetzt 58 %.

Cerebrale Reizerscheinungen hatten beide Kinder nicht gezeigt, sodaß das Vorliegen eines Kernikterus klinisch unwahrscheinlich ist.

Das Mädchen war noch im Alter von 3 Mon. wegen interstitieller Pneumonie in stat. Behandlung.

Beide Kinder hatten im Alter von etwa 7 Mon. Pertussis. -

Fall 12:

M.F., Geb.-Nr. 55/1241, 34 J., II.-grav., I.-para.

EA.: 1943 Adnexitis;
1945 Appendektomie;
1947 re. Ovar entf.;
1948 Narbenbrüche;
1950 Sectio.

I. 1950 14 Tage post term., Sectio (primäre Wehenschwäche), ♂ 3500 g, lebt.

II. Jetzige Schwangerschaft: Mutter rh; Varicen li. U'schenkel, Fluor, Lippencyanose.

24.12.55 16 Tage post term., Zustand nach Sectio; nach erfolgloser medikamentöser Einleitung Resectio und doppelseitige Tubensterilisation. Kind: ♀ 2880 g, 48/49 cm, p.p. lebensfrisch, reif, Blgr. A₁, Rh; Coombs-Test +; WaR Ø, Placenta 630 g. Wochenbett der Mutter: Pneumonie li. Mittelfeld.

Im mütterlichen u. kindl. Serum waren sowohl agglutinierende als auch conglutinierende Antikörper gegen Blutkörperchen der Gruppe cDE/c-E und des Vaters (cDE/c-e) festgestellt worden. Gegen Blutkörperchen der Gruppen CDe/c-e und cde/cde reagierte das mütterliche Serum nicht, sodaß in diesem Falle trotz Inkompatibilität im D-System eine Erythroblastose vorliegen mußte, die durch Inkompatibilität im E-System hervorgerufen worden war.

Das Kind wurde im Alter von 5 Stunden in die Kinderklinik verlegt: Der Allgemeinzustand des Kindes war bei der Aufnahme in der Kinderklinik relativ schlecht, es bestand schon ein Ikterus der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Das Hautkolorit war außerdem fahlgrau. Leichte Ödeme, besonders an den Extremitäten waren feststellbar. Das Kind machte einen leicht geschädigten Eindruck, es hatte einen sehr seltenen Lidschlag, das Abdomen war aufgetrieben, die Leber war 4 cm unter dem Rippenbogen, ebenfalls die Milz deutlich tastbar. Im Blutbild fand sich bereits eine deutliche Anämisierung mit starker Vermehrung der roten Vorstufen. Der direkte Coombs-Test beim Kind war positiv. Somit stand die Diagnose "hämolytisches Syndrom beim Neugeborenen" fest.

Es wurde sofort eine Austauschtransfusion von 750 ccm durch die Nabelvene durchgeführt. Das stark erhöhte Bilirubin war danach um über die Hälfte abgesunken, das Hb deutlich angestiegen. Der Eingriff wurde gut vertragen. Zur Infektionsprophylaxe wurde gleichzeitig Aquacillin u. Streptomycin gegeben. Da das Bilirubin am 2. Lebenstag wieder sehr stark angestiegen war, wurde eine erneute Austauschtransfusion von 750 ccm Blut (A₁, rh) durch die Vena saphena durchgeführt. In den folgenden Tagen war das Bilirubin doch wieder deutlich erhöht u. es wurde der Versuch unternommen, mit Periston-N i.v. das Bilirubin auszuschwemmen, was nach einigen Tagen auch gelang. Das Kind war immer noch sehr ikterisch u. hatte am 3. Lebenstag deutlich cere-

brale Reizerscheinungen im Sinne eines Kernikterus gezeigt. Danach war das Kind aber cerebral bis zur Entlassung unauffällig. - Die Stühle waren anfangs deutlich blutig gewesen, im Urin war etwas Albuminurie sowie Bilirubin festgestellt worden. Im Alter von 2 Wochen wurde wegen deutlicherer Anämisierung eine kleine Bluttransfusion durchgeführt, außerdem im Verlaufe der weiteren Aufzucht noch einige kleinere Transfusionen (später Blgr. A₁, Rh). Erst nach ca. 4 Wochen war der Ikterus ganz abgeklungen, die Leber und Milz deutlich zurückgebildet. Das Kind machte dann vorerst keine größeren Schwierigkeiten, bis im Alter von 1½ Monaten eine Ernährungsstörung auftrat, die sich erst nach Karenzpause und stufenweisem Aufbau mit BM besserte. Das Kind hatte dann in der Folgezeit immer wieder Pyodermien, besonders im Kopf-, Schulter- und Rückenbereich. Mehrmals mußte incidiert sowie Erycin gegeben werden. Wegen laufender Recidive wurden außerdem Gammaglobulin und kleine Blutmengen verabreicht. Im Alter von 2 Mon. entwickelte sich eine sehr schwere Kopfpflegmone, die das Allgemeinbefinden des Kindes sehr stark beeinträchtigte. Es bestanden fast septische Temperaturen. Erst nach mehrmaligen Incisionen und Drainagen sowie parenteraler Gabe von Antibiotica heilte die Kopfpflegmone langsam ab. - Im Alter von 4½ Mon. bekam das Kind noch eine Otitis. Im Alter von 5½ Mon. erfolgte am 7.6.56 die Entlassung in gutem Allgemeinzustand. - Das Kind wurde später noch im Alter von 6 Mon. unter der Diagnose "Racheninfekt - morbilliformes Exanthem" stat. in der Kinderklinik behandelt.

Fall 13:

M.M., Geb.-Nr. 55/996; 23 J., III.-grav., II.-para.

FA.: o.B.

EA.: Masern, Appendektomie, Tonsillektomie. Menarche mit 14 J., seitdem unregelmäßig alle 4-6 Wochen, 5 Tage lang.

I. 29.5.52 re., sp., ♀ 3120 g, lebt.

II. 14.4.54 re., sp., ♂⁺ 4000 g, 3 Tage gelebt, Icterus gravis.

III. Rh-Inkongruenz.

Mutter Blgr. A₂, rh.

Vater A₁, Rh (C+ C+ D+ E-).

Juni 55¹ Titer 1:2.

Sept. 55 Titer 1:16. Indirekter Coombs-Test pos.

1.10.55 7 Wochen ante term., sp., ♂ 2430 g, 45/46 cm, lebensfrisch, unreif. Placenta 860 g.

Sofortige Verlegung in die Kinderklinik.

Direkter Coombs-Test post part. positiv.

Kind Blgr. A₂, Rh.

Hb nur 57 %.

Normoblasten 27 %

Ery 1,96 Mill.

Erythrobl. 31 %

Makroblasten 6 %

Proerythrobl.	2 %
Myelocyten	3 %
Stab	2 %
Segm	5 %
Eos	1 %
Ly	23 %

Kinderklinik: Nach den Angaben in der Anamnese ist in der Familie ein gesundes Mädchen vorhanden. 1954 war ein Neugeborenes wegen eines schweren Ikterus in der Kinderklinik. Es handelte sich um ein hämolytisches Syndrom, das Neugeborene kam ad exitum.

Bei dem jetzigen Kind lag ein leichter Ikterus vor, eine Anaemie von 57 % Hb, 1,96 Mill. Erythrocyten. Das Neugeborene war Blgr. A₂, Rh. Der direkte Coombs-Test war positiv.

Im Blutausschtrich waren auf 100 weiße Zellen 144 orthobis polychromatische Normoblasten zu registrieren. Die Zahl der Reticulocyten betrug 325 %. Es war also ein massives hämolytisches Syndrom vorhanden. In der Nabelvene betrug das Bilirubin 14,8 mg%, fast ausschließlich indirektes. Eine Austauschtransfusion von insges. 730 ccm Blut (mehr stand nicht zur Verfügung) wurde vorgenommen.

Nach der Austauschtransfusion war der Bilirubinspiegel auf 8,24 mg% abgefallen. Der Allgemeinzustand war bereits vor der Austauschtransfusion nicht zufriedenstellend. Es waren deutliche Ödeme vorhanden u. ein ausgeprägter Leber- u. Milztumor war zu verzeichnen. Nach der Austauschtransfusion verschlechterte sich sehr rasch der Allgemeinzustand. Die Atmung begann aussetzen, Krampfstörungen traten auf. Der Säugling kam am 3.10.55 unter den Zeichen einer cerebralen Schädigung ad exitum. Die Obduktion ergab das Vorliegen einer sehr deutlichen Hepatosplenomegalie, eines ausgedehnten Kernikterus. -

Fall 14:

R.E., Geb.-Nr. 53/892, 36 J., V.-grav., IV.-para.

FA.u.EA.: o.B.

- I. 1944 mens VI, sp., ♀ 1500 g, lebte 3 Tage
- II. 1948 mens VII, sp., ♀ 1050 g, lebte 16 Std.
Gemini ♂ 1500 g, lebt noch.
- III. 1949 mens VIII, sp., ♂ 3300 g, lebte 3 Tage, angeblich an starker Gelbsucht verstorben.
- IV. 1951 mens VII, sp., ♀ ? g, lebte 3 Tage, ebenfalls Ikterus.
- V. Pat. begibt sich am 23.2.52 in unsere Behandlung (Progesteron- und Vitamin-K-Prophylaxe, dazu ab Mitte April 1953 jeden 3.Tag 0,025 g Synpen). Im Serum univalente Rh-Antikörper 1:64, bivalente Rh-Antikörper 1:8.
4.9.53 Mutter Varizen, wechselnd starken Ausfluß in den letzten Wochen (Ausfluß auch vor der Geburt des 1. Kindes).

5 Wochen ante term. frühzeitiger Blasensprung, sp.,
p 2970 g, 51 cm, lebensfrisch, reif, viel Vernix ca-
seosa. Erythroblastose, Rh-Inkongruenz, Mutter Blgr.O,
rh.

Vater Blgr. B; Rh

Kind Blgr. O, Rh, Coombs-Test deutlich positiv.

Placenta 650 g, Sang. 300 g; MTR Ø.

Nabelschnursulze reichlich.

2 1/2 Std. post partum Verlegung in die Kinderklinik:
Da das Kind sehr kreislauffähig war, wurde von einer
Austauschtransfusion Abstand genommen. Noch am 1. Le-
benstag zunächst häufige kleine Bluttransfusionen, um
das starke Absinken des Hb-Gehaltes zu verhindern. -
Die Gelbsucht wurde immer intensiver. Am 3. Tag des
Klinikaufenthaltes traten cerebrale Reizerscheinungen
auf. Der Blutfarbstoffgehalt war auf einer Höhe von
85 % geblieben. Das Kind verweigerte jede Nahrungs-
aufnahme, sodaß Plasmainfusionen gegeben werden muß-
ten. Trotz laufender Gaben von Herz- u. Kreislaufmit-
teln verschlechterte sich der Zustand weiter. Die ce-
rebralen Reizerscheinungen nahmen zu. Das Kind kam am
6.9.53 ad exitum. -

Fall 15:

E.R., Geb.-Nr. 54/370, 32 J., II.-grav., I.-para.

FA.: Vater mit 58 J. an Lungenentzündung gest.

Mutter mit 50 J. an Herzschlag gest.

EA.: Masern, Scharlach, mit 13 J. Strumektomie, Menarche
mit 17 J.; seitdem regelmäßig alle 28 Tage, 5-6 Tage
lang, Blutverlust stark, Schmerzen im Beginn.

I. 22.3.52 re., sp., p 3100 g, lebt.

II. Jetzige Schwangerschaft: Unterschenkelödeme seit den
letzten 6 Wochen. Aufnahmebefund: U'schenkelödeme;
Herz: lautes, blasendes Systolicum über Erb'schem
Punkt, P₂ gespalten; Urin: Eiweiß stark vorhanden,
Zucker in Spuren, Ubg. +/-, Donné +; RR 135/85.
7.4.54 Nephropathie, fraglicher Geburtstermin, Hydram-
nion, p 3020 g, 49 cm, lebensfrisch, reif. 2 Supp.
Avant. - Sang. 100 g. Eihäute nicht sicher vollstän-
dig. - Placenta 480 g.
Seit dem 2. Lebenstag Icterus gravis. Nach telef. Rück-
sprache Verlegung in die Kinderklinik im Alter von
3 Tagen.

Mutter Blgr. O, rh;

Kind Blgr. O, Rh; Coombs-Test +;

Hb 103 %; Ery 4,11 Mill.;

Leuko 25400

Baso 1 %, Eos 1 %, Stab 2 %,

Seg 61 %, Lymph 17 %, Mono 2 %,

Erythroblasten 9 %, Normobl. 3 %,

Myelocyten 2 %, Promyelocyten 1 %,

Plasma 1 %,

Polychromasie.

Am 10.4.54 (= 4. Lebenstag) Austauschtransfusion durch die Art. cubitalis li. und Vena cubitalis re. Nach einigen Stunden Exitus letalis in der Kinderklinik. Die Sektion ergab den Befund einer Erythroblastose.

Fall 16:

A.L., Geb.-Nr. 55/225, 29 J., IV-grav., III.-para.

EA.: Masern, Keuchhusten, mit 10 J. Herzklappenentzündung.

I. 1951 1 Woche ante term., Cervixincision, Episiotomie, ♂ 4250 g, tot, sub partu gest.

II. 1952 1 Woche ante term., sp., ♀ 3500 g, Blgr. A, rh, lebt.

III. 1954 1 Woche ante term., sp., ♂ 5 Tage lebend, Coombs-Test +, an Icterus gravis gest.

Mutter Blgr. A, rh;

Vater Blgr. O, Rh (heterozygot).

IV. Jetzige Schwangerschaft: Ende Okt. 1955 Nierenbeckenentzündung (Behandlung durch den Hausarzt). - Befund bei der Aufnahme: systol. Geräusch über der Herzspitze. Urin: Eiweiß opal. "Pat. kommt wegen Rh-Antikörperanstieg zur Kreislaufaufnahme." In den letzten Tagen auf 1:132.

14.12.55 Geburtseinleitung durch hohe Blasensprengung, Wehenmittel, Spasmolytica. Spontanpartus ♂ 3370 g, 50/51 cm, lebensfrisch, reif, Blgr. O, rh; Coombs-Test ♂; Hb 134 %; Bilirubin 3 mg%. Placenta folgt auf 3 VE Orasthin i.v., Gewicht 550 g; Nabelschnursulze reichlich.

Das Kind wird in die Kinderklinik verlegt zur Austauschtransfusion in Anbetracht der Anamnese und des Titeranstieges bei der Mutter. Während des Eingriffes, der nach einigen Stunden ausgeführt wurde, kam es ganz unerwartet zu einem schweren Kollapszustand mit Versagen der Atmung. Trotz reichlicher Gaben von Coramin, Sympatol, Lobelin, Suprarenin intracardial, O₂ und Absaugen trat in wenigen Min. der Exitus letalis ein. Da die Eltern die Sektion verweigerten, kann eine sichere Todesursache nicht angegeben werden. - Die inneren Organe des Kindes zeigten mit Ausnahme einer leichten Lebervergrößerung keinen pathologischen Befund. Ein Ikterus bestand nicht. Es fiel jedoch auf, daß das Kind bereits einige Stunden nach der Geburt etwas blaß aussah. -

Fall 17:

L.J., Geb.-Nr. 52/891; 56/278.

FA.: o.B.

EA.: 1946 Diphtherie, 1948 Strumektomie (Bluttransfusion).

I. 4.11.51 Volkach, re., sp., Naht, ♂ an einer starken Gelbsucht nach 2 Tagen gest.

II. Rh-Inkongruenz. Mutter Blgr. AB, rh.

Vater Blgr. A₁, Rh.

Im mütterlichen Serum sind univalente Rh-Antikörper im Titer 1:256 nachweisbar; Progesteronprophylaxe ab der 16. Schwangerschaftswoche.

1.9.52 re., sp., ♂ 3650 g, 54/53 cm, reif, lebensfrisch. - Scheidenfistel, DR II⁰ - Naht in Lokalanästhesie nach Excision des Fistelkanals. Placenta 460 g, o.B. MTR Ø.

Kind Blgr. A₁, Rh; Coombs-Test +
Erhält Vitamin K u. Lobelin 0,003. "Da bereits ein erythroblastotisches Kind vor 1 Jahr ad exitum kam und wegen des positiven Coombs-Testes wird das Kind in die Univ.-Kinderklinik verlegt.

Die Mutter hat vor Jahren anlässlich einer Kropfoperation eine Bluttransfusion erhalten, die wahrscheinlich zur Sensibilisierung führte. Der Befund ergab eine Erythroblastose mit extremer Gelbfärbung von Haut u. sichtbarer Schleimhaut. Die Leber u. Milz war stark vergrößert. Der Hb-Gehalt betrug 87 %. Trotz Transfusionen von rh-Blut am 2. Lebenstag, Injektion von Herz- u. Kreislaufmitteln gelang es nicht, das Kind am Leben zu erhalten, unter Temperatursteigerung, Krämpfen u. Schnappatmung trat am 4.9.52 der Tod ein. - Die Sektion bestätigte die klinische Diagnose, sie ergab als Grundleiden: Erythroblastose mit Kernikterus und Icterus gravis, Hepatosplenomegalie. Todesursache: Versagen des rechten Herzens bei ausgedehnter Fruchtwasseraspiration."

III.

32 J., III.-grav., II.-para.

Fetales EKG am 2.3. u. 7.3.56 negativ.

Am 10.5.56: Univalente Rh-Antikörper 1:4 nachweisbar.

10.3.56 re., sp., ♂ 3300 g, 53 cm, intrauteriner Fruchttod, Maz. III.⁰

3 VE Orasthin, Methergin, Naht, Trilen. Sang. 300 g, Placenta 750 g.

Patholog.: Hochgradige Mazeration der äußeren Haut und starke Fäulniserscheinungen der inneren Organe. Keine Mißbildungen, kein Ikterus.

Fall 18:

E.T., Geb.-Nr. 51/992, 35 J., VI.-grav., V.-para.

FA.: o.B.

EA.: Masern, mit 3/4 J. Halsdrüsenoperation.

I. 9.3.37 Breslau, ♂ lebt.

II. 11.5.38 " ♂⁺ lebt.

III. 25.8.39 " ♂ nach 16 Tagen gest; starke Blutung p.p.

IV. 11.3.42 " ♂ Querlage, sp., lebt.

V. 21.6.44 " ♂⁺ nach 2 Tagen gest.

Die letzten 3 Geburten hatten starke Anämie. Laut Univ.-Frauenklinik Breslau soll elterlicher Rh-Unterschied u. bei den Kindern eine Erythroblastose (Anaemia gravis) bestanden haben.

VI. Zeitige Schwangerschaft: im 1. Trimester Übelkeit. Zeitweise Obstipation, starke Kopfschmerzen, Varicenbildung, angeblich in letzter Zeit starke Ödeme, Krampfstände. Vor 8 Tagen starke Wehen mit Waden-

krampf, seither merkt Pat. keine Kindsbewegungen mehr. - Bei der Aufnahme am 25.9.51 keine Ödeme mehr. Kindslage: re. dorsoinferiore Querlage, HT nicht zu hören. MTR Ø WaR Ø
28.9.51 ♂ 3450 g, 55 cm, Foetus mortuus, Mazeration III. Medikamentöse Einleitung. Spontanpartus aus li. HHL. Stinkendes braunes Fruchtwasser (Mekonium gelöst). Placenta 750 g.
Mutter rh.

Fall 19:

K.N., Geb.-Nr. 56/1019; 58/21, 26 J., IV.-grav., III.-para.

FA.: Mutter mit 54 J. an Unterleibs-Ca gest.

EA.: o.B.

I. 1954 re., sp., ♂ 3000 g, lebt.

II. 1955 re., sp., ♂ 3200 g, Erythroblastose - Icterus gravis, Kernikterus, hämolytisches Syndrom, 4 Tage lebend. Coombs-Test Ø.

Bei dem verstorbenen Kind lag die Blu+gruppe A₂ cDe/c-e vor. Das Kind war angeblich bald nach der Geburt gelb geworden, der Ikterus hatte an Intensität zugenommen. Die Einweisung in die Kinderklinik erfolgte damals erst am 3. Lebenstage in einem sehr schlechten Zustande und das Kind verstarb sehr rasch nach der Aufnahme.

Die Blutuntersuchung im Okt. 1955 im Institut für gerichtliche Medizin in Würzburg ergab:

Mutter Blgr. A₁, cde/cde, kell-neg., ebenso P und auch Duffy.

Vater Blgr. A₁, CDe/cdE, Kell, P und Duffy waren negativ.

Im Serum der Mutter konnten gegen die Erythrocyten des Vaters agglutinierende Antikörper mit einem Titer von 1:4 und konglutinierende Antikörper mit einem Titer von 1:16 aufgefunden werden. Das Serum der Mutter gegen Test-Erythrocyten CDe/CDe ausgetestet ergab das Vorliegen von agglutinierenden Antikörpern 1:2, von konglutinierenden 1:8.

III. 8.9.56 Eilfall, Rh-Inkompatibilität.

♂ 3800 g, 50/51 cm, reif, lebensfrisch, Coombs-Test negativ, keine erythroblastotischen Zeichen. Placenta 640 g, Sang. 130 g.

Das weibl. Neugeborene wurde einige Std. nach der Geburt wegen Verdachts bzw. zur Klärung des Vorliegens einer fetalen Erythroblastose bzw. eines hämolytischen Syndroms beim Neugeborenen in die Kinderklinik verlegt. Das einige Stunden alte Neugeborene befand sich in einem guten Zustand. Für das Vorliegen einer Anämie bzw. eines Ikterus war kein Anhaltspunkt gegeben. Der Coombs-Test hatte ein negatives Ergebnis gezeigt. Die Überprüfung der Blutmerkmale ergab, daß bei dem Säugling A₂ cde vorlag. Es kam auch zu keiner Agglutination der kindl. Erythrocyten nach Suspension von diesen in einem Albumin: Erwachsenen-AB-Serum. - Es

konnte also kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, daß eine Inkongruenz von Blutgruppenmerkmalen zwischen Mutter und Kind gegeben war. Das Vorliegen eines Hämolysemechanismus konnte mit Sicherheit abgelehnt werden, ebenso war es unwahrscheinlich, daß ein Hämolysemechanismus in irgendeinem uns unbekannten System noch in Gang kommen wird. Die weitere Beobachtung bestätigte diese Annahme, am 2. Lebenstag war das Kind nach wie vor unauffällig, ein Anflug eines Ikterus zeigte sich. Am 3. Lebenstag war auch keine nennenswerte Veränderung an dem Kind zu registrieren, der Ikterus hatte kaum an Intensität zugenommen. Ebenso stellten sich die Verhältnisse am 4. Lebenstag dar.

Das Kind wurde am 11.9.56 in die Frauenklinik zurückverlegt.

IV.

Letzte Menstruation am 13.3.57. Antikörpertiter am 1.12.57 1:64; indirekter Coombs-Test Ø. Am 11.12.57 Beginn mit Decortin-Behandlung 4x5 mg, Cebion, kaliumreiche Kost, ACTH.

Am 13.12.57 medikamentöse Einleitung, jedoch ohne Erfolg. Partus am 6.1.58 16 Tage post term. Kind: Ø 53 cm, 4320 g, lebensfrisch, reif. o.B., Blgr. A, rh; direkter Coombs-Test negativ. Entlassung am 8. Lebenstag.

Fall 20:

F.K., Geb.-Nr. 49/526, 29 J., III.-grav., II.-para.

FA.u.EA.: o.B.

I. 27.2.43 re., Ø 3000 g, Dammschnitt, Kind lebt.

II. 17.5.46 re., Steißblase, Ø 3000 g, lebt.

III. In den letzten Schwangerschaftswochen mäßige Beinödeme.

25.5.49 re., sp., Ø 3350 g, Placenta 640 g. MTR Ø
Am 28.5.49 Verlegung in die Kinderklinik mit der Einweisungsdiagnose Icterus gravis.

Aus dem Krankenblatt der Kinderklinik:

Das Neugeborene war gleich bei der Geburt intensiv gelb. Das 3 Tage alte Neugeborene kam mit einem stark ausgeprägten Ikterus als Verdacht auf Erythroblastose zur Klinikaufnahme. Die Bilirubinwerte waren sehr stark erhöht. Die Mutter war Rh-neg., das Kind Rh-pos. und es konnten bei dem Kind Antikörper nachgewiesen werden. Im Blutaussstrich fanden sich jedoch nur wenige Erythroblasten. Der AZ war zunächst gut. Der Hb-Gehalt sank bald auf 48 % ab, sodaß eine Bluttransfusion vorgenommen wurde. Urin: Bilirubin +. Auftreten einer schweren Dyspepsie, trotz Plasmainfusion u. Ernährung mit Frauenmilch kein Gedeihen. Auf Streptomycin und Penicillin unter fortlaufenden Infusionen langsame Besserung: Das fahlgraue Aussehen besserte sich, die Bilirubinwerte im Blut sanken ab, Gewichtsanstieg unter Frauenmilch, z.Zt. Zitrettenmilch. Leider Auftreten einer interstitiellen Pneumonie mit Emphysem und Spannungspneu. Trotz Entlastung mit Ka-

nüle kam es unter zunehmender Verschlechterung zum exitus letalis.
 Patholog.: Behandelte Erythroblastose: Untergehende Blutbildungsherde in Milz und Leber. Vergrößerte Milz. Hepatozellulärer Ikterus. Allgemeine Kachexie. Interstit. Pneumonie. Mediastinalempysem.
 Klinische Diagnose: Icterus gravis, Erythroblastose. Hauptleiden: Interstitielle Pneumonie.
 Todesursache: Ventilpneumothorax li.

Fall 21:

E.B., Geb.-Nr. 52/437, 55/842.

FA.u.EA.: o.B.

- I. 15.7.46 re., sp. ♂ 3500 g, lebt.
- II. 14.7.47 re., sp., ♀ 3000 g, am 2.Tag gest., Ikterus.
- III. 21.6.48 re., sp., ♂ 3500 g, mit 3/4 J. gest. Pneumonie.
- IV. 21.1.50 re., sp., ♀ 3000 g, nach 1/2 Std. gest.
- V. Während der Schwangerschaft Übelkeit u. Erbrechen 3-4 Monate. Befund: mäßige prätibiale U'schenkelödeme, Varizen re. U'schenkel.
 3.5.52 Zustand nach 2 x Foet. mort. post part.
 Rh-Inkompatibilität; re., sp., ♂ 3350 g, lebensfrisch, reif. Placenta 450 g. MTR Ø
 Mutter rh.
 Vater Rh. Rh-Inkompatibilität. Kind A, Rh.
 Tägl. Hb- u. Blutbildkontrolle.
 Therapie: Ammenmilch, Synkavit, Antistin, abwartende Beobachtung. Wegen Absinkens des Hb-Gehaltes und Fieber am 6.5.52 bei einem Hb von 79 %, Ery 3,6 Mill.
 Verlegung in die Kinderklinik: am 6.5.52. In moribundem Zustand mit Schnappatmung wegen Icterus gravis aufgenommen. Hb-Wert beim Säugling 74 %. Trotz laufender Sympatol-, Coramin- u. Lobelingaben, als auch ausgiebiger Sauerstoffzuführung änderte sich der Zustand nicht. Abundante Blutung aus Mund u. Nase. Gabe von Karan u. 10 ccm rh-Blut der Blgr. O zur Blutstillung.
 Exitus letalis am 6.5.52.
- VI. Vor der jetzigen Schwangerschaft latente Toxoplasmose. In den ersten 3 Mon. der Schwangerschaft Übelkeit, Erbrechen. - Sabin-Feldmann-Test (Toxoplasmoseantikörper) am 29.7.55: 1:64.
 Univalente Antikörper am 16.7.55: 1:16.
 Um einem evtl. intrauterinen Fruchttod vorzubeugen Entschluß zur Geburtseinleitung mittels hoher Blasen-sprengung.
 Gerichtsmedizin: (30.7.55).
 Mutter Blgr. O, cde/cde, kell-negativ.
 Ehemann Rh.
 Im Serum im NaCl- als auch im Gel-Milieu Antikörper gegen C und E.
 14.8.55 41 J., VI.-grav., V.-para.
 8 Tage ante term., sp., ♀ 3220 g, 49 cm, lebensfrisch, reif. Placenta 560 g, zerklüftet, Kalkinfarkte.

Coombs-Test beim Kind positiv, am 14.8.55 Verlegung in die Kinderklinik:

Kind Blgr. 0, rh. Hb 92 %. 4,2 Mill. Ery.

Direkter Coombs-Test war positiv.

Bilirubin 8,4 mg% (praktisch ausschließlich indirektes). Austauschtransfusion durch die Nabelvene, 0, rh, insgesamt 500 ccm ausgetauscht. Der Eingriff wurde gut vertragen, jedoch entwickelte sich ein deutlicher Ikterus, Bilirubin am 3. Lebenstag 22,6 mg%, prakt. ausschließlich indirektes. Zahl der Reticulocyten 80 %, es dürfte also noch weiterhin zu einem Hämolysemechanismus gekommen sein. Nach medikamentöser Anregung der Cholerese besserte sich das gesamte Zustandsbild, das Bilirubin fiel ab.

Am 6. Lebenstag bei einem Hb von 73 % einige kleine Bluttransfusionen. Gegen Ende der 4. Lebenswoche war wieder eine gewisse Anämisierung aufgetreten. Durch wiederholte kleinere Bluttransfusionen konnte das Zustandsbild günstig beeinflußt werden. Am 24.9.55 wurde der Säugling in einem guten Zustand mit einem Hb-Spiegel von 76 % nach Hause entlassen. - Eine erneute Prüfung der Rh-Merkmale ergab, daß der Säugling eindeutig rh-negativ war. Es ist demnach anzunehmen, daß im Rh-System eine Sensibilisierung nicht erfolgt ist. Es mußte sich um einen Mechanismus in Untergruppen bzw. in noch bis jetzt unbekannten Blutfaktoren handeln.

Am 3.10.55 erneut Klinikaufnahme.

Der jetzt 1 1/2 Mon. alte Säugling war zu Hause unauffällig. Einige Tage vor der jetzigen Aufnahme wurde die Kleine sehr blaß u. auch etwas apathisch. Ohne Temperaturen war ein schweres Zustandsbild vorhanden mit hochgradiger Blässe, leichter Cyanose und deutlicher Tachypnoe. Hb 62 %.

Physikalisch war die Lunge überbläht. Röntgenologisch lag eine streifig-fleckige Verschattung des re. Oberfeldes sowie fast der ganzen li. Lunge vor. Es wurde angenommen, daß es sich um eine interstitielle plasmacelluläre Pneumonie, wie man sie sonst bei Frühgeburten sieht, handelt. - Lagerung unter der Sauerstoffhaube, Medikation von Terramycin sowie Digitoxin. Das Zustandsbild gestaltete sich erträglich. Wegen der Anämie wurden 2 x ganz kleine Mengen von Blut übertragen. Am 6. Tag des Klinikaufenthaltes plötzliche Verschlechterung mit Pneumothorax li. und deutliches Mediastinal-emphysem. Für den Pneu li. wurde eine Drainage angelegt. Für 10 Std. konnte das Kind am Leben erhalten werden, dann trat äußerst plötzlich der Verfall u. Exitus ein. Obduktion: Fast luftleere Lunge, in der aber fast erbsengroße Blasenstränge eines interstitiellen Emphysems vorhanden waren. Es lag ein deutliches Mediastinal-emphysem vor. Makroskopisch machte die Pneumonie den Eindruck einer interstitiellen Pneumonie. -

Fall 22:

H.B., Geb.-Nr. 55/37, 35 J., IV.-grav., III.-para.

- EA.: Masern, Ikterus, Nierenbeckeneiterung, Herzmuskelschwäche, 1941 Appendektomie, 1945 Strumektomie. Adnexitis, Uterusmyom.
- I. 1946 10 Tage post term., sp., ♂ 4000 g, lebt.
- II. 1949 ad term., sp., ♀ 5000 g, tot.
- III. 1951 3 Wochen ante term., Steißblase, ♀ 2250 g, nach 10 Std. gest., Icterus gravis.
- IV. Aufnahmebefund der Mutter: Struma; sonst o.B.
18.2.55 vorzeitiger Blasensprung, 14 Tage ante term., sp., ♀ 3020 g, 48/49 cm; DR I.°, Naht. Placenta 650 g. Sofortige Verlegung des Kindes in die Kinderklinik. weil wegen des positiven Coombs-Testes auch diesmal mit dem Vorhandensein einer bei der Geburt noch nicht klinisch manifesten Erythroblastose zu rechnen war. Kinderklinik: Bei dem Kind, welches wegen Icterus gravis bei Rh-Inkompatibilität eingewiesen wurde, wurde eine Austauschtransfusion vorgenommen. Das Kind hat sich glänzend erholt und wurde am 23.3.55 (= 34. Lebens- tag) entlassen. Wiederaufnahme im Alter von 6 Wochen wegen leichter Ernährungsstörung. Wegen erneuten Absinkens des Hb-Wertes Bluttransfusion.
Mutter Blgr. B, rh.
Vater Blgr. O, Rh.
Kind Blgr. O, Rh; Coombs-Test +.

Fall 23:

M.F., Geb.-Nr. 50/88, 30 J., IV.-grav., II.-para.

- FA.: Vater mit 69 J. gest. (Asthma).
Ehemann Leberschaden nach Ikterus.
- EA.: Masern; mit 20 J. Scharlach, dabei 2 x Bluttransfusion; Keuchhusten.
- I. 1943 Abort mens III.
- II. 1944 re., sp., ♂ 3700 g, am 3. Tag gest. Patholog.
Diagnose: Icterus neonatorum gravis, schwerer Kernikterus.
- III. 1946 re., sp., ♀ 3750 g, Blgr. AB, Rh; 6 Std. p.p. starke Gelbsucht, Verlegung in die Kinderklinik mit der Diagnose Icterus gravis. Das Kind wurde nach wochenlanger klin. Behandlung am Leben erhalten.
- IV. Befund der Mutter bei der Aufnahme: Ödeme an den Knöcheln; Varizen an beiden Beinen. MTR Ø. Während der Schwangerschaft Rh-Hapten-Prophylaxe (ab 11.2.50 "Rhesus-Hapten-Serag" in fast regelmäßigen Abständen - etwa 2 x wöchtl. 1 Injektion - ständige Kontrolle des Anti-Rh-Titers, der in der 25. Schwangerschaftswoche einen Wert von 1:8 erreichte und dann wieder auf 1:2 absank. In der 33. Schwangerschaftswoche erfolgte noch ein kleinerer Titeranstieg auf 1:4, dann wiederum ein Absinken des Titers auf 1:2.
19.7.50 5 Tage ante term., vorzeitiger Blasensprung, sp., ♀ 3470 g, 51/52 cm, Blgr. AB, Rh; reif, lebens-

frisch; Nabelschnur 1 x lose um den Hals geschlungen.
Sang. 150 g. Placenta 600 g. Mutter Phlebitis re.Bein.
Mutter Blgr. A, rh;
Vater Blgr. B, Rh.
Serumbilirubin im Nabelschnurblut 1,8 mg%; Hb 90 %.
Der Agglutinationstest der kindl. Erythrocyten im AB-
Serum fiel negativ aus. Die klinische Untersuchung
ergab keinen Anhaltspunkt für eine fetale Erythrobla-
stose. Das Kind wurde am 14. Lebenstag bei Wohlbefin-
den mit der Mutter entlassen.

Fall 24:

L.W., Geb.-Nr. 56/287; 29 J., VI.-grav., IV.-para.

FA.: 3 Geschwister angebl. an Hydrocephalus gest.
EA.: Eierstocksentzündung re. behandelt (seit 6 J. rezidi-
vierende Adnexitis re.).

I. Dez. 1948 4 Woch. ante term., sp., ♂ 3200 g, lebt.

II. Juli 51 re., sp., ♂ lebt.

III. Jan. 52 Abortus mens II.

IV. Mai 53 re., sp., o tot geboren.

V. Mai 54 re, sp., DR I/II, ♂ 3 Tage lebend, starb an
Gelbsucht in einer Kinderklinik.

VI. Rh-Inkongruenz, Mutter Blgr. A, rh,
Vater Blgr. A, Rh.

Th.: 4.11.55 Depot-Proluton, Ferrofolisan, Prosplen,
Synkavit.

Am 14.11.55 keine Rh-Antikörper nachweisbar.

20.1.56: Univalente Antikörper in Spuren.

24.2.56: z.Zt. keine Rh-Antikörper nachweisbar.

13.3.56 5 Wochen ante term., Verd. auf vorzeitigen
Blasensprung. Coombs-Test positiv. ♂ 2430 g, 47 cm,
unreif, lebensfrisch, Verlegung in die Kinderklinik. -
Dammschutz, 3 VE Orasthin i.v. Sang. 300 g. MTR Ø.

Pat. erhielt im Wochenbett wegen einer Anämie von 60 %
Hb Ferrofolisan u. Tonicum-Roche. Subinvolutio uteri.

Blutbild des Kindes (13.3.56):

Ery 3,31 Mill.	Normobl. 39 %
Hb 87 %	Stabk. 4 %
Fl. 1,3	Seg 16 %
Blgr. 0, Rh; Coombs-Test pos.	Eos 5 %
	Lymph 29 %
	Mono 7 %

Kinderklinik: Das Kind war bei der Aufnahme in die
Kinderklinik schon deutlich ikterisch. Das Bilirubin
im Serum betrug in den ersten Lebensstunden schon
9,96 mg%. Im roten Blutbild fand sich eine ganz leicht
Anämisierung, die roten Vorstufen waren im Diffe-
renzialausstrich vermehrt. Sonst fand sich eine Neuge-
borenenleukocytose mit Linksverschiebung. Das Kind
hatte die Blgr. C, Rh. Der direkte Coombs-Test war
stark positiv, das Abdomen war etwas gespannt, die
Leber u. Milz waren nicht sicher tastbar. Perkuto-
risch war die Leber etwa 2 cm unterm Rippenbogen
festzustellen.

Es wurde sofort am gleichen Tage eine Austauschtransfusion mit 800 ccm Blut (0, rh) durch die Nabelvene durchgeführt. Das Bilirubin stieg in den folgenden Tagen noch etwas an, sodaß einige Male Periston-N i.v. gegeben wurde als Versuch, das Bilirubin nierenfähig zu machen. Außerdem wurden Decortin H (Prednisolon) u. ein Antibioticum (Erycin) peroral gegeben. Das Kind anämisierte hier in den ersten Lebenstagen nicht weiter, der Ikterus war nach 8 Tagen deutlich im Abklingen begriffen. Im Alter von 2 Wochen wurden noch 2 x kleinere Mengen Blut (0, Rh) gegeben. Entlassung am 14.4.56 im Alter von 33 Tagen in gutem Allgemeinbefinden. Gewicht 3100 g, das Hb betrug noch 56 %.

Im Serum der Mutter wurden nachträglich noch inkomplette Antikörper gegen die Blutkörperchen des Vaters (A₁, MN CDe/c-E kell-neg., P-neg.) und gegen Blutkörperchen der Rh-Untergruppe R₀R₀ in einer Höhe von 1:2 gefunden. Im Kochsalzmilieu wurden keine Antikörper festgestellt. Es dürfte sich damit um eine klassische Erythroblastose gehandelt haben.

Fall 25:

H.P., Geb.-Nr. 57/822, 32 J, IV.-grav., III.-para.

FA.u.EA.: o.B.

I. 20.2.48 re., sp., ♂ 3750 g, lebt.

II. 31.7.50 re., sp., ♀ 3750 g, lebt.

III. 1.1.52 re., sp., ♂ nach 3 Tagen an Icterus gravis gest.

IV. Rh-Inkompatibilität. 5.7.57: Rh-Antikörper-Titer 0; Coombs-Test 0.

16.7.57: Titer 1:4, Coombs-Test 0.

25.7.57 5 Tage post term., medikamentöse Geburtseileitung, sp., ♀ 3900 g, 52 cm, lebensfrisch, reif, Blgr. 0, Rh; Coombs-Test schwach positiv.

Mutter Blgr. A, rh;

Vater Blgr. 0, Rh.

Das Kind wird im Alter von 1 Std. in die Kinderklinik verlegt, "da Verdacht auf ein haemolytisches Syndrom bestand." Eine Anämisierung war bei dem Kinde noch nicht feststellbar, das weiße Blutbild wies eine Leukocytose auf ohne stärkere Linksverschiebung, 4 rote Vorstufen wurden auf 100 weiße Zellen gezählt. Ein sichtbarer Ikterus war noch nicht vorhanden. Das Bilirubin betrug bereits 3 mg%. Der direkte Coombs-Test sowie der Witebsky-Test (Nachweis von an Erythrocyten haftenden Antikörpern) war schwach positiv. - Es wurde nach wenigen Stunden eine Austauschtransfusion von etwa 1000 ccm 0, rh-Blutes durch die Nabelvene durchgeführt. Der Eingriff wurde gut vertragen. Für einige Tage wurde zur Infektophylaxe Hostamycin gegeben. - Am 2.8.57 wurde das Kind am 9. Lebenstag bereits entlassen. Der Nabel war an der Unterseite noch ganz geringgradig nässend..." Sonst war das Kind unauffällig. -

Ein Ikterus war bei dem Kinde nur ganz wenig aufgetreten und bereits am 4. Lebenstage nicht mehr sichtbar.

Fall 26:

E.R., Geb.-Nr. 57/201, 25 J., II.-grav., I.-para.

FA.: o.B.

EA.: Masern, Diphtherie, mit 18 J. angebl. nochmals Diphtherie mit Herzklappenentzündung u. Gelenkrheumatismus. 1953 Colitis ulcerosa.

I. 3.4.55 (55/366) unklarer Geburtstermin, kindl. HT bei der Aufnahme negativ, foetales EKG neg.
Aufnahmebefund der Pat.: Haut blaß, Hb 36 %, Ödeme an beiden Knöcheln. Lautes Systolicum und Diastolicum über Mitte u. Basis, RR 140/100. Urin: Eiweiß +++. Pat. anämisch infolge Colitis ulcerosa 1953. Pat. erhält Nierenkost und am 26., 28.2. u. 31.3. u. 1.4. je 250 ccm Blut, außerdem Ferritrat, Hepanovin, tägl. 2 x 1 Tpl. Scilla.
3.4.55 ♂ 2850 g, 50 cm, Foetus maceratus III.^o Placenta 350 g. Sang. 50 g.
Spasmolytica (2 x 1 ccm Dolantin), 3 x 1,5 VE Orasthin. Mutter Blgr. B, rh.

Weiterhin Anämiebehandlung der Mutter.

Hb bei der Entlassung 75 %.

II. Hb der Mutter bei der Aufnahme diesmal 74 %. MTR Ø 16.2.57 re., sp., ♀ 2950 g, 49 cm, bei der Geburt lebensfrisch, reif. Sang. 80 g. Placenta 400 g. Wehenmittel, Spasmolytica, Dammschutz.

Kind: 1 mg Konaktion (-?)

starker Ikterus

Blgr. 0, rh

Coombs-Test positiv

19.2.57 Hb 106 % Ery 3,7 Mill.

23.2.57 Hb 82 % Ery 2,87 Mill.

Verlegung in die Kinderklinik (23.2.57 = 8. Lebenstag):

Das Kind hat nach den vorliegenden Angaben einen starken Neugeborenenikterus gezeigt, der am 6. Lebenstage schnell abblaßte. Wegen leichter Anämisierung erfolgte dann am 8. Lebenstage die Verlegung. Der Allgemeinzustand des Neugeborenen war bei der Aufnahme in die Kinderklinik gut. Die Haut u. die sichtbaren Schleimhäute waren etwas blaß. Im Blutbild fand sich eine deutliche Anämisierung. Rote Vorstufen wurden im Differenzialausstrich nicht vermehrt festgestellt, ein ganz geringgradiger Ikterus der Haut war noch vorhanden, das Bilirubin betrug im Serum 5,88 mg%, davon 1 mg% direktes Bilirubin.

Der direkte Coombs-Test sowie der Witebsky-Test waren deutlich positiv, die Reticulocytenzahl war mit 48 % mäßig erhöht. Es handelte sich um eine Anämie bei hämolytischem Syndrom. Im Serum der Mutter wurden Antikörper gegen D nachgewiesen. - Mehrere kleinere Bluttransfusionen (O/cde) wurden verabreicht, außerdem

wegen lang anhaltenden positiven Coombs-Testes noch zusätzlich Prednison (Decortin). Der Ikterus war bereits nach 4 Tagen hier ganz abgeklungen. Der Coombs-Test war etwa nach 14 Tagen erst negativ! Mehrere Kontrollen des roten Blutbildes ergaben dann keine weitere Anämisierung, das Kind wurde in einem guten Allgemeinzustand mit einem Gewicht von 3010 g nach Hause entlassen. Ein Anhalt für Cerebralschädigung (z.B. Kernikterus) war nicht vorhanden. -

Fall 27:

A.P., Geb.-Nr. 49/1202, 27 J., IV.-grav., III.-para.

FA.: o.B.

EA.: Menarche mit 14 J., unregelm. alle 3-6 Wo., 3-14 Tage lang mit Schmerzen.

I. 14.1.45. re.; sp.; ♀ 2500 g, lebt.

II. 2.2.48. 3 Wochen post term. (?), Naht, ♂ 4000 g, lebt.

III. 21.4.49. 8 Tage post term. (?), ♂ 3750 g, tot, gest. unter der Geburt.

IV. 30.11.49. 14 Tage post term., frühzeitiger Blasensprung. Wegen geringer Nachblutung 1 ccm Neogynergen. ♀ 3370 g, 50/51 cm. MTR Ø. Sang. 100 g; Plac. 950 g. Wegen Rh-bedingter Erythroblastose (Mutter rh,

Vater Rh,
Kind Rh)

am 3.12.49 Verlegung in die Kinderklinik. (Verdacht auf Erythroblastose)

Ikterus neonatorum schon am 1.Tag (Haut u. Skleren).

Kinderklinik: Der Säugling war stark ikterisch, Leber und Milz etwas vergrößert. Hb anfänglich 80 % bei

3,06 Mill. Ery mit sehr vielen Erythroblasten aller Reifegrade im Differenzialblutbild (auf 100 weiße Zellen trafen 100 Erythroblasten), jugendl. weißes Blutbild, hohe Reticulocytenzahl (58 %), 10,46 mg% Serum-bilirubin, Urobilinogen im Harn negativ, Bilirubin positiv, stark goldgelbe Stühle. 3 Wochen streng abwartende Haltung. Subfebrile Temperaturen, Nachlassen des Ikterus, langsamer Abfall der Hb-Werte auf 58 %, der Reticulocyten auf 14 %, Schwund der Erythroblasten aus dem peripheren Blutbild nach einigen Tagen, zunehmendes Erbrechen, Gewichtssturz, Plasmainfusionen bei 2600 g. Nach einer weiteren Woche nur noch 40 % Hb, nun erst 2 x Bluttransfusion von 40 ccm. Darauf sehr gute Erholung, weitere stete Gewichtszunahme. Die Hb-Werte hielten sich auf 70-80 %, Ery 3,5-3,8 Mill. - Interkurrente Bronchitis mit parenteraler Dyspepsie. Entlassung am 17.2.50.

Fall 28:

M.F., Geb.-Nr. 57/1199, 38 J., VI.-grav., IV.-para.

- FA.: Mutter mit 67 J. an Herzleiden gest.
EA.: Masern; chron. Adnexitis post abortum 1949.
I. 1949 Abort mens II.
II. 1951/Nr.1067 ad term., sp., ♂ 3430 g, lebt.
III. 1952 ad term., sp., ♂ 3500 g, lebt.
IV. 1954 ad term., sp., ♂ 4200 g, tot.
V. 1956 Frühgeburt, sp., ♂ 2460 g, Verlegung in die Kinderklinik wenige Stunden nach der Geburt.

Am 4. Lebenstag trat ein Ikterus auf, der sich in den folgenden Tagen deutlich verstärkte. Das Bilirubin stieg auf 27,20 mg% an.

Ein Anhalt für ein hämolytisches Syndrom war nicht vorhanden. Das Kind hatte Blgr. O, Rh; der direkte Coombs-Test war negativ. Zeichen eines Kernikterus waren nicht aufgetreten. Therapie: Decortin, Erycin, Vit. K- und Vit. D₂-Prophylaxe. Entlassung im Alter von 1 Monat in gutem AZ.

VI. Jetzige Schwangerschaft: Brechreiz während der ganzen Gravidität. Im ersten Trimenon starke Schmerzen im Abdomen. - Varizen an beiden Beinen. -

Schwangerenberatung: Am 6.5.57:

Mutter Blgr. O, rh; Titer 1:64.

Am 9.8.57: Titer 1:16; Coombs-Test +++.

3.11.57: Titer 1:64.

13.11.57: Inkomplette Antikörper 1:128.

Partus am 13.11.57: Rh-Inkompatibilität; 3 Wochen ante term., sp., verzögerter Blasensprung.

Kind: ♂ 3240 g, 49/50 cm, lebensfrisch, reif, Haut subikterisch verfärbt, Blgr. O, Rh; Coombs-Test +.

Hb 118 %; Ery 4,61 Mill.

Sang. 100 g.

Placenta 650 g.

Das Kind wurde wenige Stunden p.p. zur Austauschtransfusion in die Kinderklinik verlegt. Das reife Neugeborene wies außer einem erheblich ausgeprägten Ikterus (Gesamtbilirubin 12,0 mg%) keine krankhaften Zeichen auf, es bestand kein Hydrops, keine Anämie und keine Erythroblastose im Blutbild, ebenso waren keine Zeichen eines Kernikterus nachzuweisen.

Es wurden sofort 1000 ccm Blut (O, rh) ausgetauscht und über mehrere Tage ein Antibioticum verabreicht. Bereits am 4. Tage war der Ikterus abgeklungen und die serologischen Werte entsprachen der Norm. - Die Stühle waren anfänglich sehr schlecht und konnten auch diätetisch nicht gebessert werden. Bakteriologisch wurde Bakt. proteus nachgewiesen. Nach Verabreichung von Intestin-Euvernil kam es rasch zur Normalisierung der Stuhlbeschaffenheit und zu ordentlichem Gewichtsanstieg.

Am 8.1.58 konnte der Säugling in gutem AZ ohne nachweisbar krankhaften Befund nach Hause entlassen werden. -

Fall 29:

A.J., Geb.-Nr. 50/215

FA.u.EA.: o.B.

I. 1937 Pommern, Steißlage, DR., sp., ♂ ca.3000 g, lebt.

II. 1941 Pommern, Kopflage, sp., ♀ 14 Tage lebend.

III. 40 J., III.-grav., II.-para.

27.2.50 8 Tage ante term.(?) Blasenspreng. o 2720 g,
47/48 cm, eben reif, Nabelschnur 1 x lose um den Hals.
Sympatol 1 ccm, Cardiazol 1 ccm, Neogynergen 1 ccm.
Clitorisriß und Scheidenrisse, - Naht. Sang. 600 g.
Infusion. Placenta 540 g. MTR Ø

Wegen Anaemie am 8.3.50 Verlegung in die Kinderklinik:
am 9. Lebenstag 35 % Hb u. 1,9 Mill. Ery bei noch
leichtem Ikterus, Leber- u. Milzschwellung, zahlrei-
chen Erythroblasten im peripheren Blutbild. Typische
Rh-Konstellation:

Mutter rh;

Vater Rh;

Kind Blgr. O, Rh.

Wiederholte Bluttransfusionen bei stürmischer Anämi-
sierung waren nötig. Sehr schweres Krankheitsbild,
Kind auch alimentär gestört, atrophiierte allmählich;
wiederholte ungeklärte Fieberschübe von septischem
Charakter.

Th.: Penicillin, Streptomycin i.m. u. per os, Analep-
tica, laufende Plasmainfusionen (über 100 ccm).

Allmähliche Besserung, Spritzenabszeß u. Pyodermien,
später laufend Pseudofurunkel u. eine leichte Derma-
titis seborrhoides, die allmählich in ein leichtes Ge-
sichtsekzem übergang. Nach 3 Mon. nahm der Säugling
sehr gut zu. Eine congenitale Hüftgelenkluxation muß-
te durch Lagerung in einer Spreizschale behandelt wer-
den.

Fall 30:

F.H., Geb.-Nr. 53/602, 26 J., V.-grav., IV.-para.

FA.: Mutter mit 53 J. an Mamma-Ca gest.

EA.: Mumps, Masern, Keuchhusten, 1934 Appendektomie.

I. 1948 Frühgeburt, sp., ♀ 2250 g, lebt.

II. 1949 re., sp., ♂ 3250 g, nach 1/2 J. gest. p.p. Para-
metritis.

III. 1950/836; post term., sp., ♀ 3000 g, lebt.

IV. 3.1.52 re., sp., ♂ 2960 g, nach 3 Tagen gest.;
p.p. Mastitis.

V. 9.6.53 8 Tage post term., sp., ♂ 3820 g, 50/52 cm,
p.p. lebensfrisch.

Placenta 700 g, 2 bindegewebige Infarkte. 3 VE Orasthin
i.v.

Während der ganzen Schwangerschaft Erbrechen, Kopf-
schmerzen. Etwa seit der Mitte der Schwangerschaft
Leistenhernie re.

Am 4.Tag (12.6.53) Auftreten eines Ikterus, der sich jedoch in den Abendstunden verstärkt. Verdacht auf Erythroblastosis fetalis.

Kind Blgr. A, Rh; Hb 89 %;

Mutter Blgr. A, rh; Hb 74,5 %.

12.6.53 Verlegung in die Kinderklinik:

Es lag eine Rh-Inkompatibilität vor. Der Coombs-Test war positiv. Ein Ikterus war bei dem Kind nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden. Der Hb-Gehalt sank aber innerhalb von wenigen Stunden von 103 % auf 54 % ab, sodaß mehrere Bluttransfusionen durchgeführt wurden. Die Neigung zur Anämisierung blieb aber weiterhin bestehen. In der 4.Lebenswoche war der Hb-Gehalt erneut auf 40 % abgesunken, sodaß wieder Bluttransfusionen durchgeführt wurden. Entlassung am 5.8.53 in gutem Allgemeinzustand. -

Tabelle 1:

Auftreten klinischer Zeichen einer fetalen Erythroblastose

erstmalig beim	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	Kind
als Hydrops congenitus:	0	2	0	1	1	1	1	6
als Icterus gravis:	1	9	9	1	1	1	0	22
als Anaemia neonatorum:	0	0	1	0	1	0	0	2
	1	11	10	2	3	2	1	30

Die Tabelle 1 demonstriert, beim wievielten Kind und in welcher Manifestation jeweils die fetale Erythroblastose in diesen 30 Fällen erstmalig nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2:

Bei 30 sensibilisierten Müttern endete die Schwangerschaft mit:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Schwangerschaft	
3	2	1	1	1	0	0	1	0	9	Aborte u. Fehlgeburten
1	2	1	1	1	1	0	0	0	7	totgeb. Früh-u. Unreifgeb.
3	0	0	1	1	0	0	0	0	5	lebendgeb. Früh-u. Unreifgeb.
17	9	3	2	0	0	0	0	0	31	Normal-u. Gesundgeburten
2	1	2	1	0	0	0	0	0	6	Spätgeburten
3	1	3	4	0	1	0	0	0	12	Totgeb. unbekannt. Todesurs.
0	4	1	3	0	0	0	0	0	8	später u. an anderen Krankheiten erkrankte Kinder
0	1	1	1	2	0	1	0	1	7	totgeb. Hydropskinder
0	1	1	2	0	1	0	0	0	5	lebendgeb. Hydropskinder
1	10	13	3	3	3	0	0	0	33	Kinder mit Icterus gravis
0	0	1	1	2	0	0	0	0	4	Kinder nur mit Anämie
30	31	27	20	10	6	1	1	1	127	Schwangerschaften insges.

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über den Ausgang der 127 Schwangerschaften dieser 30 sensibilisierten Mütter. Sie berücksichtigt:

1. Aborte und Fehlgeburten, Früh- und Unreifgeburten, Normal- und Gesundgeburten sowie Spätgeburten
2. Totgeburten mit ungeklärter Todesursache sowie später mit anderen Krankheiten befallene Kinder bzw. Kinder mit Erkrankungen ungeklärter Genese;
3. die verschiedenen Manifestationen der fetalen Erythroblastose.

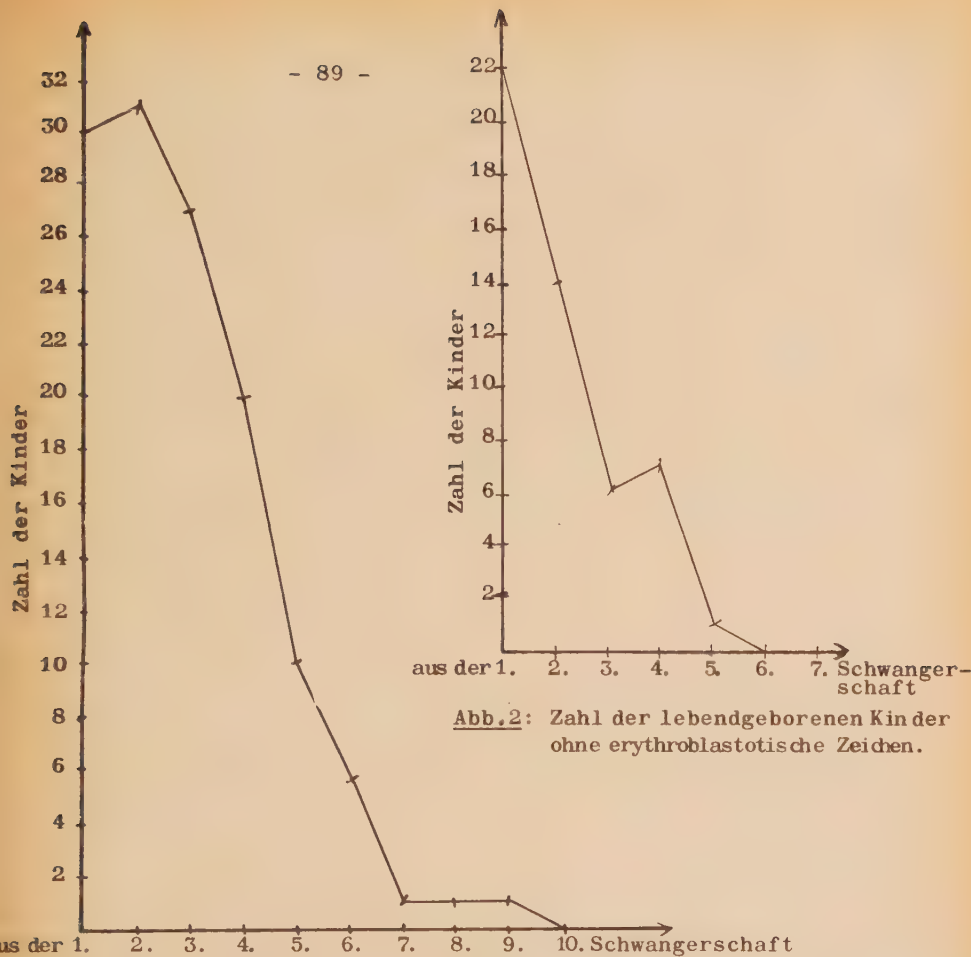


Abb. 1: Zahl der Kinder bezogen auf die Zahl der Schwangerschaft, aus der sie hervorgegangen sind (30 sensibilisierte Mütter mit insgesamt 127 Schwangerschaft)

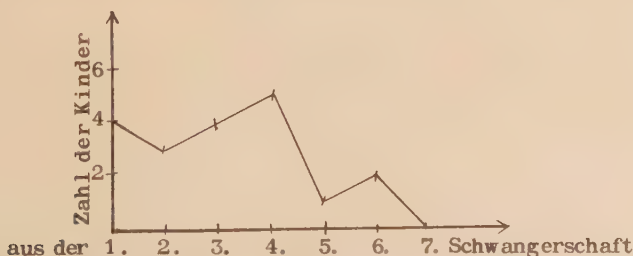


Abb. 3: Zahl der Totgeburten ohne nachweisliche erythroblastotische Zeichen (ausgenommen die Aborte und Fehlgeburten, jedoch einschließlich der totgeborenen Früh- und Unreifegeburten).

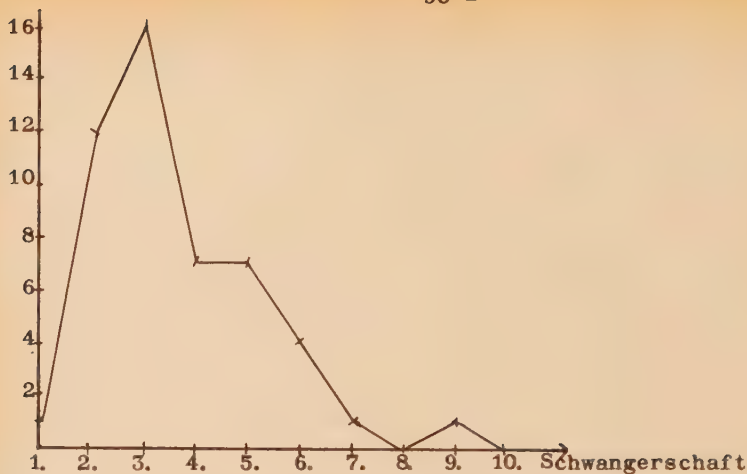


Abb.4: Zahl der Erythroblastosekinder dieser 30 sensibilisierten Mütter

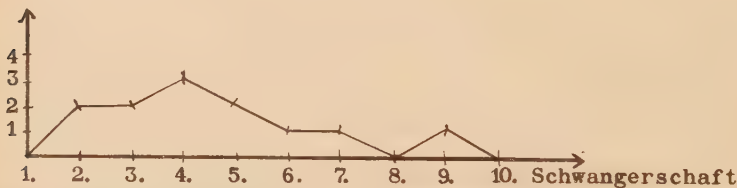


Abb.5: Zahl der Kinder mit Zeichen eines Hydrops congenitus

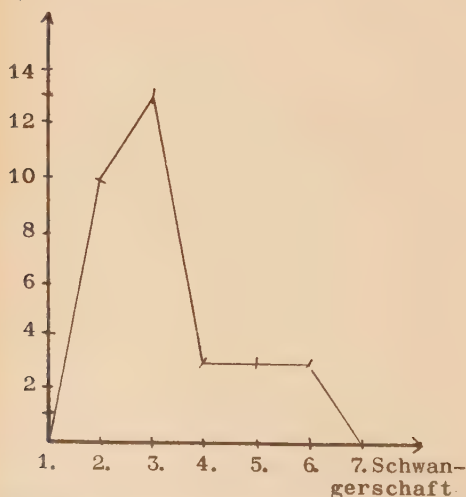


Abb.6: Zahl d. Kinder mit Icterus gravis

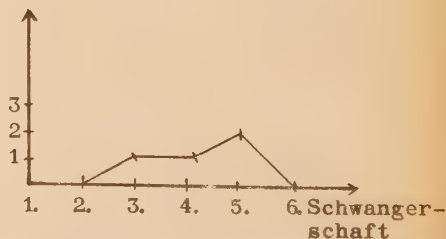


Abb.7: Zahl der Kinder nur mit Anæmia neonatorum (ohne Icterus oder sonstige Erythroblastosezeichen).

Diese Tabellen und Kurven bestätigen, daß in den meisten Fällen schon das zweite oder dritte Kind Zeichen einer erythroblastotischen Schädigung erkennen läßt. Jedoch kann sich eine Antikörperbildung der Mutter nicht selten erst bei einem später geborenen Kind als Erythroblastose manifestieren. So waren unter den 30 ausgewählten sensibilisierten Frauen insgesamt in 6 Fällen Kinder mit erythroblastotischen Zeichen erst nach der 5., 6. oder 7. Schwangerschaft zu verzeichnen. Dabei ist zu beachten, daß zusammen nur 10 dieser 30 Frauen mehr als 4 Schwangerschaften durchgemacht hatten. Das relativ seltene Vorkommen der fetalen Erythroblastose ist also zu einem großen Teil darin begründet, daß die Sensibilisierungsbereitschaft der Mütter individuell sehr verschieden ist und viele Rh-negative Mütter erst nach weiteren heterospezifischen Schwangerschaften zu einer Antikörperproduktion angeregt werden könnten.

In diesem Zusammenhang sei noch ein Fall aus unserer Klinik erwähnt (Frau A.H., Geb.-Nr.: 54/698; 55/1199; 57/54), bei dem die Mutter nach 14 Schwangerschaften (darunter 2 Aborte) noch keine Sensibilisierung zeigte. Die Mutter hatte die Blutgruppe A, rh; das letzte Kind hatte die Blutgruppe O und war Rh-positiv, der direkte Coombs-Test war negativ. Das Kind wies keine Zeichen einer Schädigung auf und konnte am 10. Lebenstag gesund entlassen werden.

Ferner wird anhand der Fälle bestätigt, daß das erste Kind vom Erythroblastosegeschehen im allgemeinen nicht betroffen wird, sofern die Mutter nicht durch eine vorangegangene unverträgliche Bluttransfusion sensibilisiert worden war. Außerdem zeigt sich, daß der Icterus gravis nicht nur deshalb die klinisch wichtigste Form der Erythroblastose ist, weil es beim Icterus gravis auf die Frühdiagnose und die sofortige sachgemäße Behandlung ankommt, sondern auch weil er die häufigste Manifestation dieser hämolytischen Neugeborenenenerkrankung ist. Auch scheinen die von uns beobachteten Fälle dafür zu sprechen, daß die einzelnen Formen der Erkrankung nicht einfach graduelle Steigerungen, sondern verschiedene Varianten darstellen, wie auch W.BICKENBACH meint (vgl. Seite 18).

Nach den bisherigen Erfahrungen steht leider noch kein zuverlässiges Mittel zur Verhütung einer Sensibilisierung der Mutter und einer entsprechenden erythroblastotischen Erkrankung ihrer Kinder zur Verfügung. Ein Urteil über den Wert der verschiedenen prophylaktischen Maßnahmen kann man sich gerade bei der fetalen Erythroblastose nur anhand eines größeren Erfahrungsgutes erlauben, da weder ein Absinken des Antikörpertiters noch ein guter Allgemeinzustand des Neugeborenen als Erfolg der Behandlung gebucht werden kann. Denn, wie bereits ausgeführt, kann man aus den beobachteten Titerchwankungen keine bindenden Schlüsse ziehen und es läßt sich auch aus der Anamnese nicht sicher beurteilen, ob das Neugeborene ohne Prophylaxe auch tatsächlich eine schwerere Erkrankung davongetragen hätte. Jedenfalls kann gesagt werden, daß auch an unserer Klinik mit den bisher gebräuchlichen Mitteln kein überzeugender Erfolg in der prophylaktischen Behandlung der fetalen Erythroblastose erzielt werden konnte. Entschließt man sich trotz der bisher unbefriedigenden Erfolge zu einem Prophylaxeversuch, so sollte man nur solche Mittel anwenden, die, wenn sie vielleicht auch nichts nützen, doch wenigstens für Mutter und Kind keinen Schaden anrichten können. Die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung durch Schnittentbindung und die ACTH- und Cortison-Behandlung als prophylaktische Maßnahme sollte deshalb - wie auch von anderer Seite betont (B.BROMAN, 1957; D.E.CANNELL, D.J. van WYCK und J.D.GILLIES, 1957; u.a.) - im allgemeinen unterlassen werden.

Die Erfolge oder Mißerfolge in der Therapie des hämolytisch erkrankten Neugeborenen lassen sich dagegen besser beurteilen. Über die Erfolge der Behandlung mit der rechtzeitig ausgeführten Austauschtransfusion liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor, so daß man heute auf die Austauschtransfusion in der Therapie der erythroblastotischen Neugeborenen nicht verzichten wird. Von maßgeblicher Bedeutung ist dabei die Frühdiagnose der Erkrankung. Es muß unser Bestreben sein, ein Erythroblastosegeschehen möglichst schon während der Schwangerschaft aufzudecken und erythroblastosegefährdete Kinder so bald wie möglich der Behandlung der Kinderklinik zuzuleiten. Deshalb wurde von verschiedener Seite mit Recht die Forderung erhoben, bei allen Frauen während der ersten Schwangerschaft routinemäßig in der Schwangerenberatung

den Rh-Faktor bestimmen zu lassen, um die bezüglich des Rh-Systems heterospezifischen Schwangerschaften zu erfassen und die Rh-negativen Schwangeren auf Antikörper zu untersuchen. Denn die Erfolge der Behandlung mittels Austauschtransfusion bleiben besonders dann aus, wenn die erythroblastotischen Neugeborenen zu spät dieser Behandlung unterzogen werden. Deshalb kommt es bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose bei den heute zur Verfügung stehenden Mitteln in erster Linie auf die Frühdiagnose und die Einweisung des Kindes in eine Kinderklinik sofort nach der Geburt an. Wird die Erkrankung des Neugeborenen erst erkannt, nachdem sich schon eine stärkere Schädigung entwickelt hat, oder weist das Kind bereits bei der Geburt Zeichen einer starken Schädigung auf, so kann man es auch mit Austauschtransfusionen häufig nicht mehr retten. In solchen Fällen wird man versuchen, durch zusätzliche Infusionen von Periston-N die toxischen Abbauprodukte aus dem kindlichen Organismus zu eliminieren und durch eine geeignete Leberschutztherapie einer Leberzirrhose vorzubeugen.

H. ZUSAMMENFASSUNG

In einem geschichtlichen Überblick über die Erkenntnisse der verschiedenen Manifestationen der fetalen Erythroblastose wird gezeigt, daß die einzelnen Krankheitsbilder als solche zwar schon lange bekannt waren und später zunächst nur auf die Möglichkeit ätiologischer Zusammenhänge aufmerksam gemacht wurde. Die gemeinsame Ursache dieser Krankheitsbilder konnte jedoch erst aufgeklärt werden, nachdem man von der Gefahr der Isoimmunisierung von Schwangeren gegen kindliche Blutfaktoren wußte und vor allem auch, nachdem der Rhesusfaktor entdeckt war. Über die Ätiologie ist heute bekannt, daß bei der Mutter durch parenterale Zufuhr inkompatibler Erythrocyten eine Sensibilisierung und Immunisierung stattfinden kann und die Schädigung des Kindes durch diaplacentar übertretende mütterliche Antikörper bedingt ist. Bei der Besprechung der pathogenetischen Zusammenhänge wird die Bedeutung einer Inkompatibilität im Rh-System hervorgehoben. Es wird jedoch betont, daß auch andere, der Mutter fehlende Blutkörpercheneigenschaften die das Kind vom Vater geerbt hat, als Antigene eine Antigen - Antikörper-Reaktion im Sinne einer fetalen Erythrobla-

stose bewirken können. Die mit dem Erythroblastosegeschehen zusammenhängenden Probleme werden aufgezeigt und besprochen. Dabei wird die Frage angeschnitten, weshalb eine fetale Erythroblastose längst nicht in jedem Fall von heterospezifischer Schwangerschaft auftritt. Die relative Seltenheit einer erythroblastotischen Schädigung wird in erster Linie auf die unterschiedliche Sensibilisierungsbereitschaft der betreffenden Mütter zurückgeführt und in diesem Zusammenhang besonders auf die Gefahr einer Sensibilisierung durch eine blutgruppen- oder blutfaktorenunverträgliche Transfusion hingewiesen. Die verschiedenen klinischen Krankheitsbilder, die Veränderungen im Blutbild sowie die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden eingehend beschrieben, da deren Kenntnis für eine einwandfreie Diagnose unerlässlich ist. Daneben ist besonders die Untersuchung auf Antikörper im Serum der Mutter und im Nabelschnurblut von großer Bedeutung. Die verschiedenen Methoden der Antikörperbestimmung werden in ihrem Prinzip aufgezeigt. Die besondere Bedeutung des Antikörperrnachweises liegt darin, daß man durch ihn auf eine Sensibilisierung der Mutter und auf eine erythroblastotische Schädigung des Kindes häufig bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome schließen kann. Wie wichtig bei der fetalen Erythroblastose die Frühdiagnose ist, geht aus der Besprechung der Prophylaxe und Therapie hervor. Mit den bisher gebräuchlichen prophylaktischen Maßnahmen kann leider der Schweregrad der Schädigung bei den Kindern während der Schwangerschaft nicht überzeugend beeinflußt werden. Günstiger liegen die Verhältnisse bei der Therapie der lebendgeborenen Erythroblastosekinder. Je früher diese Kinder der Behandlung zugeleitet werden, desto eher kann ein Erfolg erwartet werden. Die Methode der Wahl in der Behandlung der Neugeborenen ist die Austauschtransfusion, deren Indikationsstellung und Technik gesondert besprochen wird. In der Behandlung der fetalen Erythroblastose scheint die Prophylaxe und Therapie mit SH-Radikalen einer weiteren Prüfung wert zu sein, da sie einerseits einen neutralisierenden Effekt auf die Rh-Antikörper ausüben sollen und andererseits möglicherweise eine wirksame Leberschutztherapie darstellen können (vgl. Seite 47/48 und Seite 55/56). Der Bericht über die Erythroblastosefälle an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg aus der Zeit vom Januar 1949 bis März 1958 gibt ein Bild über die Häufigkeit der Erkrankung über-

haupt wie auch über die Verteilung der einzelnen Manifestationen bei den Kindern von 30 ausgewählten sensibilisierten Müttern. Es geht daraus hervor, daß in den meisten Fällen schon das zweite oder dritte Kind Zeichen einer erythroblastotischen Schädigung erkennen läßt, während nicht selten auch erst bei einem später geborenen Kind erstmals Zeichen einer fetalen Erythroblastose auftreten können. Die erstgeborenen Kinder von Eltern mit typischer Rh-Konstellation sind meist von der Erkrankung nicht betroffen, sofern die Mutter nicht durch eine vorangegangene unverträgliche Bluttransfusion sensibilisiert worden war. Die wichtigste Manifestation der fetalen Erythroblastose ist der Icterus gravis, da diese Form der Erkrankung weit häufiger als der Hydrops congenitus universalis und die Anaemia neonatorum zu beobachten ist und da es beim Icterus gravis auf die Frühdiagnose und die sofortige sachgemäße Behandlung ganz besonders ankommt. Aus der Aufteilung der erkrankten Kinder dieser 30 ausgewählten sensibilisierten Mütter läßt sich ferner schließen, daß die einzelnen Manifestationen der Erythroblastose nicht graduelle Steigerungen, sondern verschiedene Varianten der Erkrankung darstellen. Die Erfahrungen mit den an unserer Klinik angewandten Prophylaxeversuchen scheinen dafür zu sprechen, daß mit diesen Mitteln die Antikörperbildung der Mütter und die Schädigung ihrer Kinder nicht überzeugend beeinflußt werden kann. Dagegen ist die Therapie der fetalen Erythroblastose weitaus zufriedenstellender, jedenfalls unter der Voraussetzung, daß die Kinder sofort nach der Geburt der Behandlung zugeführt werden und die Schädigung der Kinder noch nicht allzu weit fortgeschritten ist.

Einerseits kann man mit den heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen gute Erfolge in der Behandlung der lebendgeborenen Erythroblastosekinder erzielen, doch ist man andererseits bisher nicht in der Lage, durch prophylaktische Maßnahmen die Sensibilisierungsbereitschaft und Antikörperbildung der Mütter zu hemmen und den Schweregrad der Schädigung ihrer Kinder zu mildern. Es bleibt daher zu hoffen, daß noch geeignete prophylaktische Mittel gefunden werden, die die fetale Erythroblastose schon an ihrer Entstehung hindern oder wenigstens einen günstigen Einfluß auf die intrauterine Entwicklung der erythroblastosegefährdeten Kinder auszuüben vermögen, die Kinder dann also in einem besseren Zustand zur Welt kommen und dementsprechend die weitere Behandlung unter besseren Voraussetzungen durchgeführt werden kann.

PROPHYLAXE

	Fall Nr.	Wie- viel- tes Kind	Beginn der Prophylaxe	Geburt, Verhalten des Kindes nach der Geburt	Antikörper
<u>Rh-Hapten</u>	23	4.	etwa ab Ende des 4. Mon.	5 Tage a.t. Kein Anhalt für Erythroblastose	univalente: 1 : 8. im Nabelschnur- blut 0.
<u>Progesteron</u>	1	5.	etwa ab Anf. d. 3. Mon. Lutocyclin mit Synka-Vit u. Synpen.	14 Tage a.t. Reife, maz. Totgeburt, Hydrops fetus et placentae, Hepatosplenomegalie.	univalente: 1 : 128
	2	7.	etwa ab Anf. d. 3. Mon. Lutocyclin, Synka-Vit, Proluton.	7 Wochen a.t. Hydrops fetus et placentae, Maz. I.°; Hydramnion.	univalente: 1 : 256
	6	4.	etwa ab M. 3½. Proluton u. Styptobion; etwa versalis, erhebliche Anämie, zahlreiche Ery- ab M. 4½ zusätz- lich Prosplen. Exitus letalis trotz Austauschtransfusion Die letzten 3 Tg. am 4. Lebenstag. vord. Geb. De- cortin, Achromycin.	4 Wochen a.t. hohe Blasensprengung. Kind oligopnoisch, unreif, mäßiger Hydrops uni- thromblasten, Icterus gravis und Kernikterus. zahlreiche Erythroblasten, Icterus gravis und Kernikterus. Exitus letalis trotz Austauschtransfusion Die letzten 3 Tg. am 4. Lebenstag.	Antikörpertiter gegen Ende der Gra- vidität bis zu 1 : 1024; indirekter u. direkter Coombs- Test +++. Listeri- ose bis zu 1 : 2560
	7	2.	etwa ab Anf. d. 2. Mon. Luto- cyclin mit Synka-Vit.	fragl. Geburtstermin (3 Woch. post term.?). med. Geburtseinleitung, künstl. Blasensprengung. Schnappatmung, Exitus letalis nach 10 Min. Kind nicht ganz reif, leichter Hydrops congen, Hepatosplenomegalie, geringer Leberikterus; Hydrops placentae; Hydramnion.	
	9	3.	etwa ab 7 Mon. Proluton, Syn- pen, Kanabion.	3 Wochen a.t. Hydrops fetus et placentae, Maz. II.°.	inkomplette: 1:16; indirekter Coombs +++.
	14	5.	etwa ab Ende d. 2. Monats. Progesteron, Vitamin K.	5 Wochen a.t. Kind p.p. lebensfrisch, reif, dann kreislauffähig, Absinken des Hb-Gehal- tes, trotz Therapie mit häufigen kleinen Blut- transfusionen, Plasmainfusionen, Herz- u. Kreis- laufmitteln am 3. Lebenstag cerebrale Reizer- scheinungen und Exitus letalis.	Univalente: 1 : 64; bivalente: 1 : 8. direkter Coombs- Test deutlich pos.
	17	2.	ab 16. Schwan- gerschafts- woche.	ad term.; Kind p.p. lebensfrisch, reif; dann Icterus gravis, Hepatosplenomegalie, Anämie. Trotz Transfusionen von rh-Blut, Herz- u. Kreis- laufmitteln Exitus letalis am 4. Lebenstag.	univalente: 1 : 256 direkter Coombs +.
	24	6.	etwa ab Ende d. 4. Monats. Proluton, Pros- plen, Synka- Vit, Parrofolan.	5 Wochen a.t. Kind p.p. lebensfrisch, unreif; bald nach der Geburt deutlicher Ikterus, leich- te Anämisierung, Vermehrung der roten Vorstu- fen. Noch am 1. Lebenstag Austauschtransfusion, später noch Periston-N, außerdem Decortin H und ein Antibioticum sowie noch 2 kleine Blut- transfusionen. Entlassung im Alter von 1 Monat in gutem AZ.	univalente: in Spu- ren; direkter Coombs-Test stark positiv.
	21	6.		8 Tage a.t. hohe Blasensprengung. Kind p.p. lebensfrisch, reif, Blgr. 0, rh. Austauschtransfusion wurde gut vertragen, jedoch entwickelte sich ein deutlicher Ikterus. Wegen Anämie später noch einige kleine Blut- transfusionen. Das Kind erholte sich gut, starb aber im Alter von 1½ Monaten an inter- stieller Pneumonie.	univalente: 1 : 16. direkter Coombs +.

THERAPIE

Fall Nr.	Wieviel Kind	Zustand des Kindes	Beginn der Therapie	Austauschtransfus.	kleinere Bluttransfusionen	sonstige therap. Maßnahm.	Erfolg der Therapie
4	2.	?	?(Univ.Frauenklinik Marburg)	+			lebt
5	6.	in moribundem Zustand m. mäßigen Hydrops, starker Anämie, Hepatosplenomegalie, Schnappatmung.	etwa 9½ Std.p.p.	+		Trachealkatheter, kalte Güsse, Sauerstoff, Kreislaufmittel.	starb noch vor Ausführung d. sofort vorbereiteten Austauschtransfusion.
6	4.	oligopnoisch, unreif, Hydrops (mäßige) p.p. erhebliche Anämie, zahlreiche Erythroblasten, 3,4mg% Bilirubin im Nabelschnurblut.	etwa 2 Std.	+		Sauerstoff, Trachealkatheter	zunehmender Ikterus, Kernikterus, Exitus letalis am 4.Lebenstag.
7	2.	livide, fahl aussehend, Schnappatmung, leichter Hydrops, Hepatosplenomegalie				Bad, kalte Güsse, künstl. Atmg. Sauerstoff.	Exitus letalis nach 10 Min.
8	4.	Hydrops congenitus, lebensunfähig, Herzschlag vorhanden, vereinzelt Schnappatmg.				Lobelin, Sauerstoff, künstl. Atmg.	Exitus letalis gleich nach der Geburt (nur vereinzelt Schnappatmung.)
10	3.	Ikterus seit 2.Lebenstag, zahlreiche Erythroblasten. 3.Lebenstag sehr starker Ikterus, Hepatosplenomegalie, zunehmende Anämie.	3.Lebenstag			Human-Globulin, Antistatin, Syncal, Vit. Penicillin, Sympatol, Rh-Hapten, Supronal.	Ansteigen d. Hb-Gehalts ab 12. Lebensstag. Pyurie. Entlassung im Alter von etwa 3 Monaten ohne krankhaften Befund.
11	2.	seit 2.Lebenstag zunehmender Ikterus	zu 4.Lebenstag	+		Antihistaminica, Supracillin	Exitus letalis am 5. Lebensstag.
11	3.	Gemini, p.p. lebensfrisch, unreif leichter Ikterus, leichte Ödeme an d. Extremitäten, geringe Anämisierung, deutl. Vermehrung d. roten Vorstufen, 9,90mg% Bilirubin. geringer Hautikterus, Bilirubin 8,72mg% p.p. vermehrt rote Vorstufen.	wenige Std. p.p.	+	+	z. Austauschtransf. Calcium noch deutl. Anämisierung. u. Heparin. Supra-Bilirubin am 4.Lebenstag cillin. Periston-29mg%. Nur sehr langsam. N-u. Plasma-infusionen, liche Leberschwellung. Predulison.	n.d. Austauschtransfusion. Anämisierung. Abklingen d. Ikterus, deutliche Leberschwellung.
				+(2x)	+	Periston-N, Predulison.	am Tag nach der 1. Austauschtransfusion Bilirubin auf 24,48 mg% angestiegen. Bilirubin am 4. Lebensstag 20,68mg%. Der Ikterus verschwand dann relativ rasch, jedoch noch deutlichere Anämisierung.
							Beide Kinder im Alter v. etwa 1½ Monaten in gutem AZ entlassen.
12	2.	wenige Std. p.p. Auftreten eines Ikterus, leichte Ödeme an d. Extr., Hepatosplenomegalie, deutl. Anämie m. starker Vermehrung der roten Vorstufen.	einige Std. p.p.	+(2x)	+	Aquacillin, Streptomycin, Periston-N; Gamma-Globulin.	am 3.Lebenstag deutl. cerebrale Reizerscheinungen im Sinne eines Kernikterus, die sich wieder zurückbildeten. Ernährungsstörg., Pyodermien, sehr schwere Kopfflegelmonie, Otitis, Entlassg. im Alter v. 5½ Mon. in gutem AZ.
13	3.	unreif, p.p. lebensfrisch, bald n.d. Geb. leichter Ikterus, starke Anämie, zahlreiche Normoblasten, deutl. Ödeme, Hepatosplenomegalie, 14,8mg% Bilirubin im Nabelschnurblut.	noch am 1. Lebensstag (6Std.p.p.)	+			nach der Austauschtransfusion sehr rasch Verschlechterung des AZ. Exitus letalis am 3.Lebenstag; Kernikterus.

THERAPIE

Fall Nr.	Wievielttes Kind	Zustand des Kindes	Beginn d. Therapie	Austauschtransfus.	kleinere Bluttransf.	sonstige therap. Maßnahme.	Erfolg der Therapie
14	5.	sehr kreislaufunfähig, starkes Absinken d. Hb-Gehaltes, Kind blaß, ikterisch	noch am 1. Lebenstag		+	Plasmainfusionen, Herz- und Kreislaufmittel	zunehmender Ikterus, cerebrale Reizerscheinungen vom 3. Lebenstag an. Exitus letalis am 3. Lebenstag. Obduktion: fetale Erythroblastose; geringer Hydrops; Ikterus neonatorum, aber kein Kernikterus; Hepatosplenomegalie; Blutbildungsherde in der Leber.
15	2.	ab 2. Lebenstag Ikterus gravis, schlechter AZ.	ab 4. Lebenstag.	+			am 4. Lebenstag gest.
16	4.	p.p. lebensfrisch, reif, Blgr. 0, rh; Coombs Ø.	noch am 1. Lebenstag.	+		Coramin, Sympatol, Lobelin, Suprarenin intracardial, Sauerstoff, Absaugen.	während der Austauschtransfusion schwerer Kollapszustand mit Versagen d. Atmung. Exitus letalis innerhalb weniger Minuten.
17	2.	Ikterus schon einige Std. p.p., Hepatosplenomegalie, Anämie.	am 2. Lebenstag.		+	Vit-K, Lobelin, Herz- u. Kreislaufmittel.	Exitus letalis am 4. Lebenstag. Obduktion: Grundliden: Erythroblastose m. Ikterus gravis u. Kernikterus, Hepatosplenomegalie. Todesursache: Versagen d. re. Herzens bei ausgedehnter Fruchtwasseraspiration.
20	2.	gleich bei der Geburt intensiv gelb, Ikterus gravis, Anämie.	am 4. Lebenstag		+	Plasmainfusionen, Streptomycin, Penicillin	Dyspepsie; interstitielle Pneumonie m. Mediastinal-emphysem und Ventilpneumothorax.
21	5.	Absinken d. Hb-Gehaltes. Am 4. Lebenstag Ikterus gravis, Kind in moribundem Zustand mit Schnappatmung.	am 4. Lebenstag		(10 ccm rh-Blut zur Blutstillung.)	Synka-Vit, Ammenmilch, Antistin, Sympatol, Coramin, Lobelin, Sauerstoff, Karan.	Abundante Blutung aus Mund u. Nase. Exitus letalis am 4. Lebenstag.
21	6.	p.p. lebensfrisch, reif, Blgr. Q, rh; Coombs +, Bilirubin 8,4 mg%.	noch am 1. Lebenstag	+	+	Choleretika	trotz Austauschtransfusion entwickelte sich ein deutlicher Ikterus. Bilirubin am 3. Lebenstag 22,6 mg%. Anämisierung. Entlassung im Alter v. 6 Wchn. in gutem AZ. Im Alter v. 1½ Mon. Wiederaufnahme, Exitus letalis an interstitieller Pneumonie mit Mediastinal-emphysem.
22	4.	Ikterus gravis	noch am 1. Lebenstag	+	+		Entlassung am 34. Lebenstag in gutem AZ. Wiederaufnahme im Alter von 6 Wochen wegen leichter Ernährungsstörung. Außerdem erneutes Absinken d. Hb-Wertes, weshalb eine Bluttransfusion durchgeführt wird.
23	3.	6 Std. p.p. starke Gelbsucht.	?	?	?	?	"Das Kind wurde nach wochenlanger klin. Behandlung am Leben erhalten."
24	6.	p.p. lebensfrisch, unreif, schon bald nach d. Geb. deutl. Ikterus, leichte Anämisierung, Vermehrung d. roten Vorstufen.	noch am 1. Lebenstag	+	+	Periston-N, Decortin H, Antibiotikum	Entlassung im Alter von 33 Tagen in gutem AZ.
25	4.	p.p. lebensfrisch, reif, Coombs schwach pos., Verdacht auf hämolyt. Syndrom. Bilirubin 5 mg%.	wenige Std. p.p.	+		Hostamycin	Entlassung am 9. Lebenstag in gutem AZ.

THERAPIE

Fall Nr.	Wieviel-tes Kind	Zustand des Kindes	Beginn d. Therapie	Austausch-transfus.	kleinere Blut-trans.	sonstige therap. Maßnahm.	Erfolg der Therapie
26	2.	starker Neugeb.-Ikterus, der am 6. Lebenstag abbläute. Anämisierung am 8. Lebenstag.	8. Lebenstag		+	Konakion; Prednison	Entlassung in gutem AZ
27	4.	Ikterus schon am 1. Lebenstag. Hepatosplenomegalie, zahlreiche Erythroblasten, Serumbilirubin 10,46 mg%, langsame Anämisierung.	nach 4 Wochen		+	Plasmainfusionen.	sehr gute Erholung; interkurrente Bronchitis mit parenteraler Dyspepsie. Entlassung im Alter von 2½ Mon. (Vorher 3 Woch. streng abwartende Haltung: subfebrile Temperaturen, Nachlassen d. Ikterus, langsamer Abfall d. Hb-Werte, Schwund d. Erythroblasten, zunehmendes Erbrechen, Gewichtssturz).
28	6.	schon bei Geburt sub-wenige Std. Ikterisch verfärbt. p.p. Ikterus gravis.		+		Antibioticum	Bereits am 4. Lebenstag Ikterus abgeklungen. Verdauungsstörung durch Bact. proteus. Entlassung im Alter von 6 Wochen in gutem AZ.
29	3.	eben reif. Am 9. Lebenstag noch leicht. Ikterus, Hepatosplenomegalie, zahlreiche Erythroblasten, starke Anämisierung.			+	Penicillin, Streptomycin, Analgetica, Plasmainfusionen.	sehr schweres Krankheitsbild, auch alimentäre Störung, Gewichtsabnahme, ungeklärte Fieberschübe. Allmähliche Besserung, Pyoderaien, Congenitale Hüftgelenksluxation. Entlassung im Alter von etwa 3 Monaten.
30	5.	am 4. Lebenstag geringer Ikterus, deutliche Anämisierung.	am 4. Lebenstag.		+		Entlassung im Alter von etwa 2 Mon. in gutem AZ.

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mutter- Geburten- Nr.	Wie- viel- tes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf	
P.Z. 55/165	4.	unreife Totgeb., Maz. III ^o . Rh-Inkon- gruenz. Rh-Antikör- pertiter während d. Schwangs. 1:32 Placenta 1500 g	(Obdukt.: Unreife Totgeb. mens VII, Fruchtwasseraspira- tion, völlige Atelek- tase d. Lungen. Star- ke Autolyse d. paren- chymatösen Organe).	Rh-Antikörper während d. Schwan- gerschaft 1:32	/	
R. Sch. 55/562	1.	intrauterin. Frucht- tod, Maz. I ^o . "Mögli- cherweise Rh-Inkon- gruenz". -Obdukt.: Reichliche Blutbil- dungsherde i. d. Leber, geringer Erguß i. d. li. Pleurahöhle.	Rh-Inkongruenz nicht gesichert. -Obdukt.: Foetale Atelektase d. Lungen, intraute- rine Asphyxie, kein Ikterus, außer d. ge- ringen Erguß i. d. li. Pleurahöhle kein Hy- drops. "Foetale Ery- throblastose mögl."	Mutter Blgr. A, rh "Möglicherweise Rh-Inkongruenz"	/	
B.G. 53/730	5.	Hydrops fetus et pla- centae, akutes Hydr- amnion (Beckenendlage, Placenta praevia, Fibroma ovarii bei d. Mutter; Sectio caesa- rea, Entfernung des Ovarialfibroms)	(Mutter Blgr. O, Rh. weitere Laborbefun- de fehlen. Sektions- befund fehlt.)	Mutter Blgr. O, Rh.	etwa 6x schnappende Atembewegungen, Exitus letalis.	
B.B. 53/880	7.	Totgeb. Maz. II ^o . (Ne- phropatia grvida- rum). Obdukt.: stark. Ödem d. Nabelschnur, Höhlenergüsse im Brust- und Bauchraum, Placenta 1520 g	Obdukt.: weitgehende Autolyse d. parenchy- matösen Organe, Atelek- tase d. Lungen m. Fruchtwasseraspira- tion (histologisch), Dilatation beider Herzkammern.	Mutter Blgr. A, rh.	/	
V.P. 49/515	2.	Hydrops fetus et pla- centae, Maz. III ^o . Struma congenita, Hydramnion, (Nephro- pathie-Praeeklampsie) Placenta 1100 g	(s. Laborbefunde); Obdukt.: Die Maz. d. Foeten ist soweit fortgeschritten, daß ein histolog. Befund nicht mehr mögl. ist.	Mutter Blgr. A, Rh; im Serum keine Antikörper. (Vater weigert sich Blut zu geben).	/	
A.P. 53/881	5.	Totgeb., Hydrops fet., akut. Hydramnion. Maz. I.-II ^o (Mutter 20 Min. n. Transfus. Schüt- teifrost, Cyanose ob- wohl Kreuzprobe o. B.)	Keine ABO- oder Rh-In- kongruenz. Obdukt.: Für fet. Erythrobla- stose kein Anhalt, aber auch nicht ak- tuelle Ausschluss- weg. Fehlens d. Leber. Todesurs.: Frucht- wasseraspiration	Beide Ehepartner Blgr. O, Rh.	/	
J.W. 52/995	1.	Rh-Inkompatibilität. Ab 4. Lebenstg. zuneh- mend stark. Ikterus, Temp. 40 ^o Kreislauf- schwäche.	"Eine fet. Erythrobla- stose konnte ausge- schlossen werden. Das Krankbild. wurde als Sepsis aufgefaßt."	Mutter Blgr. O, rh. Vater Blgr. A, Rh.	am 6. Lebenstag gut u. trotz Sauer- stoff, Kreislaufmit- tel und Supracillin	
	2.	(Abort mens III.)				
	56/157	3.	(s. Laborbefund) (wäh- rend d. Schwangersch. Behdlg. m. Lutocyclin u. Proluton).	Das Kind wies weder klin. noch labormäßig irgendwelche Blut- schädigungen auf.	Univalente Rh-Anti- körper 1:32; Kind Blgr. O, Rh; Coombs- Test negativ.	Das Kind gedieh gut u. wurde am 9. Lebenstag ent- lassen
C.G. 55/317	3. (Gemi- ni)	Kind I: knapp reif, ausgeprägter Hydrops. Kind II: unreife Tot- geb., Maz. II ^o . Hydrops placentae, Hydramnion. Obdukt.: beide Kinder Zeichen eines Hydrops	Die Untersuchgn. bei d. Pat. u. d. Ehem. erg. keinen Hinweis auf die Ätiologie d. intraut. Fruchttodes bzw. der hydrop. Veränderungen. (WaR u. Nebenreakt. neg. s. auch Laborbefunde).	Mutter Blgr. O, rh; Vater Blgr. O, rh; Kind Blgr. O, rh; Coombs-Test neg.	Kind I trotz Cardia- zol, Neospiran, Sauer- stoff, Lobelin, Coffein, Wechselbä- dern Ex. let. 5 Std. p.p.-Kind II intra- uterin abgestorben.	
R.E. 51/102	1.	Foetus mortuus, Hy- drops univers. Maz. II. III ^o -Obdukt.: angebl. Morbus haemolyticus neonatorum.	Obdukt.: Herzmißbildg. (Defekt mißbildg. d. Tricuspidalis, extre- me Dilatation d. re. Vorhofes u. d. re. Kam- mer.	fehlen	/	

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mutter	Geburten-Nr.	Wieviel-tes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf
E.M.	52/232	3.	(2. Kind: Foetus maceratus II ^o , morphol. kehl- Lücke bds. w. Verla- Anhalt f. d. Ursache d. Intrauter. Fruchttod, Milz u. li. Leberlap- im Serum d. Mutter ke- ne Rh-Antikörper nach- weisbar. MTR. neg.) - Hydramnion, Hydrops congenitus.	Mißbildg.: Zwerchfell- ratur v. Magen, Darm, lung v. Magen, Darm, Milz u. li. Leberlap- in d. li. Pleura- höhle. Stark. Höhlen- hydrops. Hochgradige Hypoplasie beider Lungen. Thymusdefor- mierung. Starke Erwei- terung d. Leptomenin- gealen Zisternen- systems. Lebensun- fähigkeit.	fehlen. (Rh-Inkongruenz b. 2. Kind festgestellt; Mutter rh; Vater Rh.)	kindl. Herztöne regelmäßig, 1/2 Std. hörbar. Kind atmet nicht. Wiederbele- bung erfolglos.
	57/234	4.	typ. Rh-Konstellation. 2. Kind Foetus mac. II. 3. Kind Hydrops conge- nit. - Jetzt 4. Kind Blgr. A, Rh Verdacht auf drohen- den Morbus haemolyt. neonatarum.	(s. Laborbefunde). Kind in gutem AZ. Keine Anämisierung, kein nennenswerter Ikterus.	während der Schwän- gerschaft keine Rh- Antikörper nachweis- bar. Kind Blgr. A, Rh; Coombs-Test neg.	Im weißen Blutbild deutliche Leuko- cytose. Sonst o.B.
Th.H.	50/1274	1.	Hydrops universalis. (6 Wch. ante term., vor- zeitige Lösg. d. Plac. Kind p.p. asphyktisch, unreif).	(s. Laborbefunde).	Mutter angebl. Blgr. A, Rh; vergl. dagegen beim 2. Kind.	Kind nach 20 Min. gestorben.
	52/1242	2.	(1. Kind: Hydrops uni- versalis). (3 Wch. ante term., Kind p.p. lebensfrisch, fast reif). Plac. 850g, stark zerkl.	Kein verstärkter Ikterus, kein Anhalt für eine Erythro- blastose.	diesmal Mutter angeblich Blgr. A, rh	o.B.
F.Z.	52/1048	2.	(1. Kind Totgeb. 2 Mon. ante term. m. Maz. II ^o bei Nephropathia gra- vidarum). - Jetzt 2. Kind Foetus mortuus, Maz. II ^o D. Obdukt. er- gab eine fet. Erythro- blast. - Der eigentl. Obduktber. fehl. jedoch.	Mutter Nephropathie seit der 1. Schwanger- schaft.	Mutter Blgr. A ₁ , MN, cDe/c-; e; Vater Blgr. A ₁ , MN, cDe/c- -; Im Serum d. Mutter schwaches Anti-E.	/
	51/179	3.	(Zust. n. 2x intra- uter. Fruchttod, maz. Feten) - Jetzt 3. Kind: 7 Wch. ante term., unreife Frühgeb.). Etwa in 4. Schwangschmonat im Serum d. Mutter schw. Anti-E.	1 Monat vor d. Ge- burt keine Antikör- per feststellbar. Nephropathia gra- vidarum.	im 4. Schwangerschafts- monat schwaches Anti- Sympatol, Synka-Vit, E; später keine Anti- Sauerstoff. Kind starb körper feststellbar. 3 Std 40 Min p.p. WaR u. Toxoplasmose neg. Obdukt.: Grundleiden u. Todesursache: Ventrike- lähm. bei nicht lebens- fähiger Frühgeburt.	
		4.	(Abort mens III)			
	56/XX		Verd. auf fet. Erythro- blastose. Intrauter. Fruchttod (Geb. 9 Wch. ante term.).	(s. Laborbefunde).	Keine Anti-E-Anti- körp. feststellbar, auch nicht durch d. indir. Coombs-Test. Listerella monocyt- genes 1:640.	/
M.R.	53/117	2.	Am 3. Lebenstag Auf- treten eines mittel- stark. Ikterus, der am 10. Tag pp. noch nicht ganz verschwunden war, und bei der Geb. lebensfrisch, reif). Coombs +.	Keine ABO- oder Rh-Inkongruenz.	Mutter Blgr. A, Rh. Kind Blgr. A, Rh; Coombs-Test +.	Entlassung am 10. Tag p.p.
K.H.	54/649	6.	(Zust. n. 1x Forceps u. 2x Fehlgeb. Jetzt: Nephropathie- Präeklampsie). Hydramnion, Hydrops fetus et placentae Foet. mortuus, Maz. III ^o	(keine weiteren Laborbefunde, kein Obduktionsbefund).	Mutter Blgr. A, rh.	/

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mutter	Geburten-Nr.	Wieviel-tes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf
E.M.	54/1191	1.	Rh-Inkongruenz Totgeb. Maz. III. 0. Obduktion: Die Beurteilung ist durch die starken Fäulniserscheinungen nur mehr bedingt möglich.	Obduktion: Kein Anhalt f. Hydrops congenitus u. f. Lues. Histologisch in d. Leber kein Anhalt f. Erythroblastose.	fehlen	/
	56/516	2.	Rh-Inkongruenz, (med. Geburtseinleitung.)	Kind: keine erythroblastotischen Symptome, kein Ikterus.	während d. Schwangersch. Rh-Antikörper in Spuren nachweisbar Mutter Blgr. A, rh; Vater Blgr. A, rh; Kind Blgr. A, rh; Coombs-Test neg.	Mutter während d. Schwangerschaft Protulon, Synka-Vit, Calcium.
M.Th.	50/884	2.	Am 9. Lebenstag Ikterus gravis u. zunehmende Anämie, Leber- u. leichte Milzschwellung, Erythroblasten im peripheren Blutbild (Kind b. d. Geb. lebensfrisch, reif).	Angeblich atypische Rh-Konstellation: Mutter u. Kind Rh.	Angeblich Mutter u. Kind Rh.	trotz mehrmalig. Bluttransfus. immer wieder einsetzende Anämisierung, dann langsames Gedeihen. Ende d. 2. Monats ausgekante konfluierende Bronchopneumonie beiderseits.
	54/678	3.		Kind lebensfrisch, reif, o.B.		
	57/197	4.	Im Laufe der Neugebzeit deutliche Anämisierung. (Kein verstärkter Ikterus neonatorum; Bilirubin 4,88 mg % im Serum). Coombs-Test pos.	(Vergl. Laborbefunde beim 2. Kind mit denen bei diesem Kind).	diesmal angebl. Mutter Blgr. A ₁ , cde/cde, Kell-neg., Duffy-a-neg., p-neg. Im Serum d. Mutter wurden Anti-D-Körper nachgewiesen. Kind angebl. Blgr. Q, rh. Coombs-Test pos.	mehrere kleinere Rh-transfus., Decortin 2 x 2,5 mg tgl., Coombs-Test negativ. Gute Besserung. Im Alter v. 4 Woch. leichter Infekt d. Luftwege u. leichte Otitis media. Entl. im Alter v. 2 Mon. in gutem AZ.
M.M.	56/550	8.	Zust. nach 1 x Frühgeburt u. 4 x Fehlgeb. 4. Kind Ikterus gravis, Kernikterus, 7 Mon. lebend; 7. Kind Ikterus gravis, Kernikterus, am 13. Lebenstag. gest. Während d. jetz. Schwangersch. Prophylaxe m. Corpus-luteum-Hormon. (Anti-A-Titer 1:32).	(s. Laborbefunde) Das Kind wies keine erythroblastotischen Symptome auf.	Mutter Blgr. O, Rh; Vater Blgr. A, Rh; Verd. auf AB0-Inkompatibilität (Anti-A-Titer 1:32). Kind Blgr. O, Rh; Coombs-Test neg.	o.B.
I.D.	57/248	2.	(4 Wochen a.t. aus 11. reiner Steißlage. Kind blaß, unreif, lebensfrisch). Verd. auf Erythroblastose, Hepatosplenomegalie, zahlreiche Erythrobl. u. Normoblasten; Plac. 860g, groß, stark zerklüftet.	(s. Laborbefunde) Es hat sich bei dem Kind mit Sicherheit um eine Blutung aus dem fetalen Kreislauf in d. Placenta gehandelt.	Mutter Blgr. A ₁ , cde/cde, Kell-neg. im Serum keine Antikörper gegen D, indir. Coombs neg. Vater Blgr. AB, Rh; Kind Blgr. AB, cde/cde; direkter Coombs-Test negativ.	Kind erhält Plasma und 2 x 25ccm Blut (AB, cde) in die Nabelvene.
E.F.	56/1360	4.	(Zustand nach 2 x Fehlgeburt und 1 x Frühgeburt). Rh-Inkongruenz. (Geburt 5 Wochen a.t., Kind nicht ganz reif). Am 6. Lebenstag Bilirubin 27,04 mg %.	(s. Laborbefunde). Kind p.p. in gutem AZ, auch klinisch kein Anhalt für fetale Erythroblastose.	Mutter Blgr. B, rh. Während der Schwangerschaft keine Antikörper nachweisbar. WaR. neg. Vater Blgr. O, Rh. Kind Blgr. O, Rh; Coombs-Test neg.	Am 6. Lebenstag wegen des hohen Bilirubingehalts Austauschtransfusion, später noch wiederholt kleinere Transfusionen. Keine Zeichen eines Kernikterus
	58/221	5.	Keine erythroblastotischen Zeichen. (Toxoplasmose, Bang, Melitensis, Listeriose, Luesreaktionen negativ).	Kind reif, lebensfrisch, keine erythroblastotischen Zeichen; (s. auch Laborbefunde).	Keine Antikörper nachweisbar. Kind Blgr. B, rh. Vater heterozygot Rh; direkter Coombs-Test negativ.	Entlassung am 8. Lebenstag. Kind o.B.

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mut- ter	Geburten- Nr.	Wia- viel- tes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf
H.M.	57/768	2.	(während d. Schwangerschaft Prolution)-Hydrops fetus congenitus, Kind frisch tot, unreif (Geburt 11 Wochen a. t.)	(s. Laborbefunde) Obduktion: Unreife Geburt, Hydrops universalis.	Mutter Blgr. R, C De/C. a Vater Blgr. A1 c DE/c - e; Antikörper im Serum der Mutter gegen Blkp. der Gruppe cDE/c - e konnten nicht festgestellt werden. - Die Titration ergab in NaCl gegen Blkp. d. Ehemannes einen Titer von 1:128, gegen A1-Blkp. 1:16, in Biogel geg. Ehem. 1:128, gegen B-Blkp. 1:64. - WaR., Toxoplasmosis, Listeria monocyt. negativ	Kind mit Herzschlag geboren, jedoch keine Atmung
E.F.	56/766	3.	(s. Laborbefunde)	Kind ohne erythroblastotische Zeichen, kein Anhalt für fetale Erythroblastose	Mutter Blgr. O, Rh; Kind Blgr. O, Rh; Coombs-Test +.	Kind o.B.
I.K.	57/551	4.	(intrauteriner Fruchttod, 3-fache feste Nabelschnurumschlingung um d. Hals) (s. Laborbefunde). Placenta fleischrot.	Obduktion: weitgehende Maz. d. äuß. Haut sowie aller inn. Organe. Kein Anhalt für Lues congenita oder Erythroblastose.	Mutter Blgr. Q, Rh; inkomplette D-Antikörper 1:16	/
A.H.	53/441	1.	(Mutter: angeb. hämolytischer Ikterus) Kind schon am 1. Lebenstag ikterisch. Im Alter v. 7 Tagen Serumbilirubin direkt 14,53 mg%, indirekt 14,33 mg%. - Hb-Gehalt i. d. 3. Lebenswoche auf 34,5% abgesunken.	n. klin. Untersuchg. u. längerer Beob. lag bei d. Kind nicht wie bei d. Mutter ein angeb. hämolyt. Ikterus, sondern wohl lediglich ein Ikterus neonatorum vor. Ein Milztumor war nicht nachweisbar	Kind Blgr. A, Rh. Gesamtbilirubin bis zu 28,6 mg% Hb-Gehalt bis zu 34,5%. Osmotische Resistenz: Beginn d. Hämolyse bei 0,6% NaCl; kompl. Hämolyse bei 0,4% NaCl.	Die Anämie wurde durch wiederholte kleine Bluttransfusionen behoben. Entlassung im Alter v. 6 Wchn. in gutem AZ.
L.K.	56/787	1.	(Geb. 10 Wchn a. t., Kind unreif, idioschwach). Allgem. Ikterus, Kernikterus.	Obduktion: Frühgeb. m. allg. Ikterus, vor allem Kernikterus. Grundleiden u. Todesursache: infratentorielle Blutungen, Kernikterus.	fehlen	am 6. Lebenstag trotz Gabe v. Sauerstoff u. Kreislaufmitteln Exitus letalis.
R.H.	51/770	3.	2. Kd. 4 Wchn. p. p. gest. Ikterus. - Jetzt 3. Kd. Ikterus noch am 7. Lebenstag.	weitere Ang. fehlen	fehlen	Kd. verläßt am 7. Lebenstag, mit Ikterus die Klinik.
E.R.	50/924	1.	ab 2. Lebenstag starker Ikterus Placenta 600g, stark zerklüftet, dick (4-5 cm)	(s. Laborbefunde)	Blutbild: 7 gekernte Erythrocyt., 14% Stäbchen; 1% Jungendl. Sonstige Befunde fehlen.	Entlassung am 8. Lebenstag in gutem AZ.
A.K.	51/952	1.	Foetus mortuus, Maz. I ¹ -WaR neg. Obduktion: Mäßiger allgem. Hydrops	Obduktion: kein sicherer Anhalt für fetale Erythroblastose.	fehlen	/
A.A.	56/338	2.	Kind pastös, Extremitäten ödematös	(s. Laborbefunde)	Mutter Blgr. A, Rh; Kind Blgr. A, Rh; Coombs-Test neg.	bei Entlassg. am 8. Lebenstag beide Füße noch ödematös
R.A.	56/685	2.	(Zust. d. n. Sectio wegen Placenta praevia totalis). Während d. Schwangersch. univalente Antikörper 1:8	Kind lebensfrisch, reif, o.B. Coombs-Test neg.	Mutter Blgr. A, Rh; univalente Rh-Antikörper 1:8; Vater Blgr. B, Rh; Kind Blgr. AB, Rh; Coombs-Test neg.	(angebl. Hüftgelenkluxation bds.) Entlassung am 10. Lebenstag in gutem AZ.

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mutter-Geburten-Nr.	Wievieltes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf
M.F. 52/710	4.	2. Kind n. 3 Mon., 3. Kind n. 4 Wochen angebl. beide an Ikterus gest. Rh-Inkongruenz. (Jetzt 4. Kind b. d. Geb. knapp reif, lebensfrisch; Rh-pos.).	"Der Verdacht einer Erythroblastose hat sich nicht bestätigt."	Kind Rh Mutter Blgr. O, rh; Vater Blgr. A, Rh.	Entlassung im Alter von 4 Wochen
M.St. 54/172	5.	Zust. n. 3x Abort. Rh-Inkongruenz (s. Laborbefunde). Progesteronprophylaxe.	Kein Anhalt für Erythroblastose; Coombs-Test neg.	Mutter Blgr. A ₁ , rh; Vater Blgr. A ₁ , Rh, im Serum d. Mutter univalente Rh-Antikörper 1:64.	o.B.
	56/106	6. (s. beim 5. Kind)	(s. Laborbefunde)	im Serum d. Mutter keine Rh-Antikörper nachweisbar. Kind Blgr. A, Rh. Coombs-Test neg.	Entlassung am 10. Tag p.p.: o.B.
M.K. 57/22	2.	4 Wchn ante term. med. Geb. einlgt. wegen Ansteigen d. Rh-Antikörpertiters auf 1:128. Plac. 600g, stark zerklüftet; Nabelschnur-sulze reichlich.	(s. Laborbefunde). Ein Anhalt f. ein hämolyt. Syndrom b. Neugeborenen war somit nicht gegeben.	Mutter Blgr. B, rh; Kind am 6. Lebenstag von Blgr. Q, rh; Coombs-Test neg. Während d. Schwangersch. im Serum d. Mutter inkomplette Rh-Antikörper 1:128.	Kind fruchtlos, Nabelschnur 1x fest um d. Hals geschlungen. Obdukt.: Fruchtwasser-aspiration in beide Lungen, völlige foetale Atelektase beider Lungen.
A.K. 54/53	3.	Zust. n. 2x Abort. Jetzt währ. d. Schwangersch. univalente Rh-Antikörper 1:16; Rh-Inkongruenz, 2x wöchentlich. Prolutoninjekt. (Kind p. asphykt., knapp reif).	(s. Laborbefunde)	Mutter Blgr. A, rh; Vater Blgr. A, Rh. Rh-Antikörper-Titer 1:16. Kind Blgr. O, rh; Coombs-Test neg.	o.B.
Th. St. 57/1243	4.	Zust. n. 2 x intrauter. Fruchttod. Suspekter Rh-Konstellation. Verdacht auf ABO-Sensibilisierung. 3 Wchn. ante term. med. Geb. einlgt. hohe Blasen-sprengung. Obdukt.: stark vergröß. Leber m. sehr zahlr. Blutbildgeraden "Offenbar Erythroblastose"	im mütterlichen Serum weder komplette noch inkomplette Rh-Antikörper; indirekter Coombs-Test neg.	Mutter Blgr. Q, cde/cde; Vater Blgr. A ₁ , CDeC-E. Eine Sensibilisierung im Rh-Syst. lag nicht vor; d. hohe Agglutinititer ließ jedoch an eine Sensibilisierung im ABO-Syst. denken (im Albumin 1:512; in NaCl 1:128). Indirekter Coombs-Test negativ.	Kind fruchtlos, Nabelschnur 1x fest um d. Hals geschlungen. Obdukt.: Fruchtwasser-aspiration in beide Lungen, völlige foetale Atelektase beider Lungen.
M.M. 53/1153	4.	(1. u. 2. Kind knapp n. d. Geb. gest. 3. Kind lebt). (Alle 3 Kinder Struma congenita) - Rh-Inkongruenz. Hydramnion. Plac. 930g, zerklüftet, Nabelschnur-sulze reichl., falsche Knoten. Verd. auf Erythroblastose. Hyperinsulinismus (Mutter Diabetes mellitus) (Kind Struma congenita).	Kind war während d. ersten Lebenstage völlig unauffällig; Blutzuckerwerte und Rh-Gehalt normal. Coombs-Test neg.	Mutter Blgr. A, rh; Vater Blgr. A, Rh; Kind Rh; Coombs-Test negativ.	Entlassung am 11. Lebenstag in gutem AZ.
	55/708	5. (Geb. 5 Wchn a. t., Kind unreif; Struma congenita) Ikterus boreis b. d. Geb., "sehr mäßiger, Ikt. gravis bzw. Kernikterus b. fet. Erythroblastose, atyp. Form" Obdukt.: massiver Ikt. m. Kernikt., sowie Leber- u. Milzvergrößerung, Strum. cong.	(s. Laborbefunde). keine roten Vorstufen, keine Anämie.	Mutter Blgr. A, rh; Vater Blgr. A, Rh; Kind Blgr. A, cde/cde; Coombs-Test neg.	d. Blut war sehr engdickt; es wurden kleine Aderlässe gemacht u. Plasmapingerlöse, infundiert. Kreislaufmittel. Inubikator Am 6. Lebenstag Exitus letalis.
E.O. 56/1397	4.	(Geb. 4 1/2 Wchn a. t., Kind pp. lebensfrisch, unreif). Am 5. Lebenstag Verd. auf fet. Erythroblastose, Kernikterus b. Fruchtbl. 7. - Extrem starker Ikterus, Bilirubin 49,08 mg %.	(s. Laborbefunde). Eine Sensibilisierung bei der Mutter hatte offenbar nicht stattgefunden.	Mutter Blgr. Q, rh. Kind Blgr. A, Rh. Coombs-Test neg.	Aus d. Indikation Hyperbilirubinämie Entscheidung zur sofortigen Austauschtransfusion. Antibiotika, tägl. 2x 2,5mg Decortin. Periston-N-Infusionen. Im Alter v. 2 Wchn. deutl. Anämisierung, desl. wundenhofte kleine re Bluttransfus. Das Kind weist Zeichen cerebraler Schädigung auf (Kernikterus).

UNKLARE UND NICHT GESICHERTE FÄLLE

Mutter- Geburten- Nr.	Wie- viel- tes Kind	Symptome für Erythroblastose	Symptome gegen Erythroblastose	Laborbefunde	Behandlung und Verlauf
H.H. 57/341	3.	(2. Kind Abort). - während der Schwang- erschaft Antikörper- titer 1:512. Rh-Inkongruenz.	Coombs-Test neg. Kind keinerlei Anzeichen einer Erythroblastose.	Mutter Blgr. A, Rh; Antikörpertiter erst 1:512, später neg. Vater Rh. Kind Blgr. B Rh; Coombs-Test neg.	
L.K. 54/805	5.	(3. u. 4. Kind knapp nach der Geburt gestorben). Rh-Inkongruenz. Geringe Anämisie- rung.	Coombs-Test neg.; nur geringe Anämi- sierung, Kind sonst in gutem AZ.	Mutter Blgr. O, M, cde, cde; obwohl der Coombs- kell-neg. Keine Anti-Test negativ war, körper nachweisbar, hat man sich wegen jedoch sehr hohe Ei- der Anamnese zur genagglutination der Austauschtransfu- Mutter-Vater Blgr. B, sion entschlossen. Rh; Kind Blgr. O, Rh; Da nachher das Rh. Coombs-Test neg. noch etwas herab- sank, noch 3 kleine Transfusionen zur Sicherung. Entlas- sung im Alter von 5 Wochen in sehr gutem AZ.	
E.M. 54/192	2.	(1. Kind maz. Totgeb.). (s. Laborbefund) Jetzt 2. Kind eben- falls Totgeburt, Maz. IQ Hydranion.		im Serum der Mutter keine Antikörper nachweisbar.	/
55/599	3.	Rh-Inkongruenz (Mutter RNR-Tumor, Virilismus) univalente Rh-Anti- körper 1:8.	(s. Laborbefunde). Die weitere Beob- achtung ergab kei- nen Anhalt für Erythroblastose.	im Serum der Mutter (med. Einleitung ad univalente Rh-Anti- terminum). körper 1:8 bis Kind o.B. mens V/VI, später waren keine Rh-Anti- körper mehr nach- weisbar.	
57/986	4.	Rh-Inkongruenz, Anamnese.	(s. Laborbefunde). Kind o.B.	Mutter Blgr. O, N, cde/cde, kell-neg.; im Serum der Mutter während der Schwangerschaft keine Antikörper nachweisbar, indir. Coombs neg.- Vater Blgr. A, Rh; Kind Blgr. O, Rh; dir. Coombs neg.	Entlassung am 11. Lebenstag, Kind o.B.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Burger für die freundliche Überlassung des Themas sowie seinen wissenschaftlichen Mitarbeitern Herrn Dr.med. R. Holländer und Herrn Dr.med. J. Dietrich für die Ratschläge und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlich danken.

L I T E R A T U R

- ASHBY (1884) Zit. bei A.W.SCHWENZER
- BAKKER, J.C.W.: Über den Icterus gravis und Kernicterus bei Frühgeburten ohne nachweislichen ABO- und RHESUS-Blutgruppenantagonismus. Acta paediatr. (Stockh.) 43, 529-542 (1954)
- BALLANTYNE, J.W.: The Diseases and Deformities of the Foetus. Oliver a.Boyd, Ltd., Edinburgh (1892)
- BANNER, Edward A., LLOYD E. HARRIS und Don R.MATHIESON: Management of erythroblastosis fetalis. Med.Clin.N.Amer. 40, 1033-1043 (1956)
- BERNDT, H., W.BICKENBACH und F.FELDMANN: Zur Bewertung des Rh-Antikörpertiters in der Schwangerschaft. Anamnestiche Reaktion bei rh-negativer Frucht. Arch.Gynäk. 177, 183-187 (1950)
- BICKENBACH, W.: Über den heutigen Stand von Diagnose und Therapie der Neugeborenen-erythroblastose. Geburtsh. u. Frauenhk. 10, 407-417 (1950)
- BICKENBACH, W. und F.KIVEL: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastoseplacenten. Arch. Gynäk. 177, 559-567 (1950)
- BOON, Wong Hock: Kernikterus not associated with haemolytic disease. Arch.Dis. Childh. 32, 85-90 (1957)
- BOUND, J.P. und T.P.TELFER: Effect of vitamin-K dosage on plasmalibirubin levels in premature infants. Lancet I, 720-723 (1956)
- BRICOULT, A. und P.O. HUBINONT: L'iso-immunisation gravidique par les facteurs de groupe A et B. II. Etude des anticorps anti-A et anti-B dans le sérum des gestantes, en particulier la signification pathologique des hémolysines et B Bull.Soc.roy.Belge Gynéc.et Obstetr., N.S. 26, 731-770 (1956)

- BROMAN, Birger: Der Rh-Faktor, Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, I.Ergänzungsband; Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Innsbruck, München, Wien; 1-38 (1957)
- BROMBERG, Yehuda M., Maccabi SALZBERGER und Abraham ABRAHAMOV: Transplacental transmission of fetal erythrocytes with demonstration of fetal hemoglobin in maternal circulation. Obstetr. a.Gynecol. 7, 672-674 (1956)
- BUFFA, Franco, Philippe FRANCOIS und Israel DAVIDSOHN: Hemolytic disease of the newborn. The prognostic value of certain clinical and laboratory data. Amer. J.Clin. Path. 26, 608-618 (1956)
- BURNE, J.C. und F.A. LANGLEY: The changes in the adrenal cortex in haemolytic disease of the newborn. J.of Path. 72, 47-57 (1956)
- CANNELL, D.E., D.J. van WYCK und J.D.M. GILLIES: Hormone therapy and the Rh factor. Amer.J.Obstetr.a.Gynecol. 73, 1187-1194 (1957)
- COHN, E.: Ueber das Absterben des Fötus bei Nephritis der Mutter. Z.Geburtsh. 14, 587-615 (1888)
- CARTER, Bettina B.: Preliminary report on a substance which inhibits anti-Rh-serum. Am. J.clin.Path. 17, 646 (1947)
- CARTER, Bettina B.: The treatment of erythroblastosis foetalis with Rh haptens. Review of a hundred cases. Lancet I, 1267-1269 (1954)
- COOMBS, R.R.A., A.E. MOURANT und R.R. RACE: Detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins: new test. Lancet II, 15-16 (1945)
- GREGER, W.P. und M.T. STEELE: Human fetomaternal passage of erythrocytes. New Engl.J.Med. 256, 158-161 (1957)
- CROSSE, V.M., T.C.MEYER und J.W. GERRARD: Kernicterus and prematurity. Arch. Dis.Childh. 30, 501-508 (1955)
- DARROW, R.R.: Icterus gravis (erythroblastosis) neonatorum. Arch.Path. 25, 378 (1938)

- DIAMOND, L.K.,
K.D. BLACKFAN und
J.M. BATY: Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of newborn. J.Pediatrica 1, 269 (1932)
- DIAMOND, L.K., F.H.ALLEN jr. und W.O. THOMAS jr.: Erythroblastosis fetalis; treatment with exchange transfusion. New Engl.J.Med. 244, 39-49 (1951)
- ECKLIN, Th.: Ein Fall von Anämie bei einem Neugeborenen, Monschr.f.Kinderhk. 15, 425-436 (1919)
- EDLBACHER, S., P.JUCKER und H.BAUR: Zschr. physiol. Chem. 247, 63 (1937)
- EGER, W.: Zur Frage einer neuzeitlichen Lebertherapie auf Grund neuer experimenteller Untersuchungen. Dtsch.med. Wschr. 81, 598-600 (1956)
- FRENGER, W.: Über den Antikörper unter besonderer Berücksichtigung seines zellulären Bildungsortes. Materia Medica Nordmark VIII/10, 382-391 (1956)
- v.GIERKE, E.: Kernikterus und Erythroblastose. Verhandl.d.Dtsch.Path.Ges. 18, 322-327 (1921)
- GOVAN, A.D.T. und Jean M. SCOTT: Kernicterus and prematurity. Lancet I, 611-614 (1953)
- van der HART, BOSMAN und van LOGHEM: Vox Sanguinis, 108 (1954)
- HARTMANN, H.: Die allgemeine angeborene Wassersucht von Frucht und Placenta. Zentralbl.f.Gynäkol. Jg.52, Nr.5, 299-311
- HEIDELBERGER, M.,
H.P.TREFFERS und M.MAYER: J.Exper.Med. 71, 271 (1940). Zit. nach W. FRENGER
- HIRSZFELD, L.: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. Verlag J.Springer, Berlin (1928)

- HIRSZFELD, L. und
A. ZBOROWSKI:
Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und elektive Durchlässigkeit der Placenta. Klin. Wschr. 4, 1152-1157 (1925)
- HOFFMAN, P.B. und
D.E. EDWARDS:
A preliminary report on a new concept in the treatment of Rh negative pregnant women. Amer.J. Obstetr.a. Gynec. 59, 207 (1950)
- HOLLÄNDER, R.:
Zur Frage der Rh-Haptenprophylaxe, Med.Klinik 46, 441-443 (1951)
- HOLLÄNDER, R.:
Über Prophylaxeversuche bei Rh-sensibilisierten Schwangeren mit Progesteron, Vitamin K und Antihistaminika. Zentralbl.f.Gynäkol. 77, 609-615 (1955)
- HUBINONT, P.O., J.CERF
und M.CALLINGAERT:
Maladie hémolytique latente et iso-immunisation par les facteurs de groupe A et B. Bull.Soc.roy.Belge Gynec et Obstetr., N.S. 26, 382-401 (1956)
- HUMMEL, K. und
E.-O. GROHMANN:
Die kindliche Erythroblastose infolge ABO-Unverträglichkeit (ABO-Inkompatibilität). Z.Geburtsh. 140, 205-238 (1954)
- HUNTER, Oscar B.:
Cortisone therapy in Rh incompatibilities. J.Amer.Med.Assoc. 154, 905-908 (1954)
- JANN, R.:
Spätgestosen bei Hydrops fetus et placentae infolge Rhesus-Inkompatibilität. Arch.Gynäk. 184, 731-748 (1954)
- KAYSER, Hans-Wolfgang:
Die Bedeutung des Rh-Faktors für die Geburtshilfe. Dtsch.med.J. 521-528 (1953)
- KLEES, E. und
K. SCHLAGETTER:
Über die Bedeutung der Leukozytenveränderungen bei der fetalen Erythroblastose. Geburtsh.u. Frauenhk. 14, 826-833 (1954)
- KÖLBL, H.:
Zum Problem des Kernikterus. Wien. klin.Wschr. 589-592 (1956)
- KRIEGER, Vera J. und
E.J. WILLIAMS:
Experimental and statistical studies on Rh antibodies. J.Labor.a. Clin.Med. 46, 199-224 (1955)

LANDSTEINER, K. und
A.S. WIENER:

An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. Proc.Soc.Exper. Biol.a.Med. 43, 223 (1940)

LANDSTEINER, K. und
A.S. WIENER:

Studies on an agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and human isoantibodies. J.Exper.Med. 74, 309 (1941)

LAYRISSE, M. Z.PERES,
O. AGUERO und
J.R. PITTALUGA:

Rev.belge Path. 24, 122-127 (1955)

LELONG, Marcel:

L'ictère nucléaire du prématuré Ann.paediatr. (Basel) 187. 257-262 (1956)

LENART, G.:

Icterus neonatorum, eine Folge von Isoagglutinationserscheinungen. Jb.f.Kinderhk. 121, 134-155 (1928)

LEOPARDI, G. und A.ONNIS:

Quadri istomorfologici ed istochimici della placenta nell'idrope fetale. Attualità Ostetr. e Ginecol. 2, 1203-1226 (1956)

LEVINE, Ph.:

Hemolytic disease due to antibodies other than anti-D. Rev.d'Hématol. 10, 215-226 (1955)

LEVINE, Ph., L.BURNHAM,
E.M.KATZIN und P.VOGEL:

The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. Amer.J.Obstetr.a.Gynec. 42, 925-937 (1941)

LEVINE, Ph. und
R.E. STETSON:

An unusual case of intra-group agglutination. J.A.M.A. 113, 126 (1939)

LOTZE, H. und
S. THADDEA:

Die experimentelle Meerschweinchen-Diphtherie-Intoxikation und ihre unspezifische Beeinflussung durch körpereigene Substanzen. Klin.Wschr. 42, 1512-1515 (1933)

MARGULIS, R.R. und
C.P. HODKINSON:

Obst.a.Gynec. 1, 276 (1953). Zit. nach D.E.CANNELL, D.J. van WYCK und J.D.M. GILLIES.

- MARTIUS, Gerhard: Die Pathogenese des Morbus hoemolyticus neonatorum. Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 70 S. (1956)
- MARTIUS, Gerhard: Die Vermeidung von unspezifischen Titersteigerungen bei Blutgruppen-unverträglichkeit, ein Beitrag zur Prophylaxe des Morbus hoemolyticus neonatorum. Geburtsh.u.Frauenhk. 16, 685-690 (1956)
- MARTIUS, G. und F.PREDIGER: Die zusätzliche Behandlung der fetalen Erythroblastose mit Periston N. Dtsch.med.Wschr. 1134-1139 (1955)
- v.OETTINGEN, Kj. und E. WITEBSKY: Plazenta und Blutgruppe. Münch.med. Wschr. 75, 385-386 (1928)
- ORTH, J.: Über das Vorkommen von Bilirubin-krystallen bei neugeborenen Kindern. Arch.f.path.Anat. u. Physiol. 63, 447-462 (1875)
- PATZER, Helmut: Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Ein klinischer Beitrag zur Permeabilitätspathologie. Verlag Georg Thieme, Leipzig, 98 S. (1953)
- PATZER, Helmut: Der Icterus gravis neonatorum und seine Beziehungen zu anderen Neugeborenen-Erkrankungen. Wiss.Z. Univ.Jena, Math.-nat.Reihe 3, 233-238 (1954)
- PATZER, Helmut und Diether STECH: Todesursachen beim Icterus gravis neonatorum. Münch.med.Wschr. 633-636 (1955)
- PFANNENSTIEL, J.: Über den habituellen Ikterus der Neugeborenen. Münch.med.Wschr.55, 2169 u. 2233 (1908)
- POTTER, E.L.: Rh; Its Relation to Congenital Hemolytic Disease and to Intragroup Transfusion Reactions. Year Book Publishers, Inc., Chicago (1947)
- RACE, R.R.: An "incomplete" antibody in human serum. Nature 153, 771 (1944)

- RAUTMANN, H.: Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht. Beitr.z.Path. Anat. u.z.allg.Path. 54, 332-349 (1912)
- REEPMAKER, J. und J.H. van BOLHUIS: Probleme bei der Diagnose Morbus haemolyticus neonatorum. Mschr. Kindergeneesk. 22, 181-202 (1954)
- SACREZ, R., J.-G. JUIF, L.FRUHLING, G.HEUMANN, R.VOGEL und L.RODIER: L'ictère nucléaire non érythroblastique du nouveau-né. Formes aiguës et aéquelles. Semaine Hôp. 596-604 (1956)
- SCHMORL, G.: Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. Verhandl.d.Dtsch.Path.Ges. 6, 109-115 (1904)
- SCHRIDDE, H.: Die angeborene allgemeine Wassersucht. Münch.med.Wschr. 57, 397-398 (1910)
- SCHWENZER, A.W.: Die Erythroblastose im Lichte der neuen Rh-Forschung. Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 168 S. (1953)
- SCHWENZER, A.W.: Warum ist die Erythroblastosis foetalis trotz relativ häufiger Rh-Dissonanz der Eltern so selten? Medizin heute 2, 71-74 (1954)
- TEATE, H.Luten, jr.: Maternal factors that influence the severity of erythroblastosis fetalis. Obstetr. a. Gynecol. 5, 819-825 (1955)
- TUTTLE, A.H.: Serum pigment studies in newborn infants. I. Erythroblastosis fetalis. Amer.J.Dis.Childr. 89, 544-552 (1955)
- VAUGHAN, Victor C., Fred H. ALLEN jr. und Louis K. DIAMOND: Erythroblastosis fetalis: Further observations on kernicterus. Pediatrics 6, 706-716 (1950)

- WALLERSTEIN, H.: Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 103, 583 (1946)
- WESPI, H.J. und R.JANN: Spätgestosen bei Hydrops fetus et placentae infolge Rhesusinkompatibilität. *Gynaecologia* (Basel) 136, 266-269 (1953)
- WIENER, Alexander S.: A new test (blocking test) for Rh sensitization. *Proc.Soc.Exper.Biol. a. Med.* 56, 173 (1944)
- WIENER, A.S. und Lester J. UNGER: Excess of group O mothers in A-B-O hemolytic disease with special reference to the role of the blood factor C. *Exper.Med.a.Surg.* 13, 204-224 (1955)
- WIENER, A.S. und Irving B. WEXLER: Observations on the role of anti-C in the pathogenesis of ABO hemolytic disease. *Rev.d'Hématol.* 9, 600-607 (1954)
- WIENER, A.S., J.B.WEXLER und J.G. HURST: *Blood* 4, 1014 (1949)
Zit. nach G.MARTIUS.
- ZACHARIAS, Klaus: Rh-bedingter Hydrops fetus mit Spätgestosen der Mutter. *Zbl. Gynäk.* 77, 653-656 (1955)
- ZUELZER, M.: Maladie hémolytique du nouveau-né due A ABO. (Symposium sur la maladie hémolytique du nouveau-né due à une immunisation autre qu'au facteur D.) *Rev. d'Hématol.* 10, 227-230 (1955).

LEBENS LAUF

Am 21. Juli 1929 wurde ich als Sohn des prakt.Arztes Dr. Christian Harl und seiner Frau Elisabeth, geb. Rabl, in Bad Reichenhall geboren. In Bad Reichenhall verbrachte ich auch meine Kindheit und besuchte nach 4 Klassen Volksschule bis zum Abitur im Juli 1948 die Karls-Oberrealschule Bad Reichenhall. Die Zeit vom Abitur bis zu meiner Zulassung zum Medizin-Studium nutzte ich im Winter-Semester 1948/49 für das Studium an der Philosophisch-theologischen Hochschule zu Salzburg. Anschließend war ich am Städt.Krankenhaus Bad Reichenhall beschäftigt, wo ich ein halbes Jahr Krankenpflegedienst ableistete und mich am dortigen Bakteriologisch-serologischen Institut sowie im klinischen Labor umsaß.

Das Medizin-Studium begann ich im Sommer-Semester 1950 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, wo ich am 25. Oktober 1952 die ärztliche Vorprüfung und am 15. Mai 1956 die ärztliche Prüfung bestand.

In meiner Pflichtassistentenzeit war ich vom 1. September bis 30. November 1956 an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg, vom 1. Dezember 1956 bis 30. Juni 1957 an der chirurgischen Abteilung des St.Elisabeth-Krankenhauses in Bad Kissingen, vom 1. Juli bis 30. September 1957 am Kreiskrankenhaus in Ochsenfurt und vom 20. Mai bis 31. Juli 1958 an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St.Josef in Schweinfurt tätig. Seit 1. August 1958 bin ich auf die innere Abteilung des Krankenhauses St.Josef in Schweinfurt übergewechselt. Während der dazwischenliegenden Zeit widmete ich mich ausschließlich meiner Dissertationsarbeit.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Richard Harl.

